

AUS DEM ZENTRUM DER INNEREN MEDIZIN
DES KLINIKUMS DER JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT
FRANKFURT AM MAIN
MEDIZINISCHE KLINIK III (HÄMATOLOGIE / ONKOLOGIE)
DIREKTOR: PROF. DR. MED. DIETER HOELZER

**BENDAMUSTIN, EINE NEUE SUBSTANZ
IN DER THERAPIE MALIGNER ERKRANKUNGEN,
INSBESONDERE DER NON-HODGKIN LYMPHOME**

INAUGURAL-DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES DER MEDIZIN DES
FACHBEREICHES HUMANMEDIZIN
DER JOHANN-WOLFGANG-GOETHE UNIVERSITÄT
FRANKFURT AM MAIN

VORGELEGT VON
ANGELIKA PIEPER
AUS MÜNCHEN

FRANKFURT AM MAIN, 2004

Dekan	I	Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter
Referent	I	Prof. Dr. med. D. Hoelzer
Koreferent	I	Prof. Dr. med. M. Kaufmann

Tag der mündlichen Prüfung	I	18.04.2005
----------------------------	---	------------

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einführung	1
2. Fragestellung	4
3. Material und Methode	4
4. Ergebnisse	4
4.1. Pharmakologie: Wirksamkeit im Tiermodell und in der Zellkultur, Wirkungsmechanismus	6
4.1.1. Untersuchungen an murinen Tumormodellen	6
4.1.2. Untersuchungen an humanen Zelllinien	7
4.1.3. Untersuchungen zur Apoptoseinduktion von Bendamustin	8
4.1.4. Wirkungsmechanismus	11
4.2. Pharmakokinetik	12
4.2.1. Eiweissbindung	12
4.2.2. Biologische Halbwertszeit und Elimination	13
4.2.3. Metabolisierung	14
4.3. Toxikologie: akute und subchronische Toxizität	14
4.3.1. Akute Toxizität	14
4.3.2. Chronische Toxizität	15
4.4. Dosisfindungsstudien	17
4.4.1. Monotherapie	17
4.4.2. Kombinationstherapie	20
4.5. Klinische Wirksamkeit	23
4.5.1. Non-Hodgkin Lymphome	23
4.5.2. Chronische lymphatische Leukämie	45
4.5.3. Multiples Myelom	56
4.5.4. Morbus Hodgkin	63
4.5.5. Mammakarzinom	72
4.5.6. Kleinzelliges Bronchialkarzinom	84

5.	Diskussion	90
5.1.	Wirkung als Einzelsubstanz bei hämatologischen Tumoren	90
5.2.	Wirkung in Kombination bei hämatologischen Tumoren	92
5.3.	Wirkung als Einzelsubstanz bei soliden Tumoren	95
5.4.	Wirkung in Kombination bei soliden Tumoren	96
5.5.	Toxizitätsprofil	98
5.6.	Zukunftsperspektiven	99
6.	Zusammenfassung	103
6.1	Summary	106
7.	Literaturverzeichnis	108
8.	Danksagung	122
9.	Lebenslauf	123
10.	Erklärung	125

1. Einführung

Die Entwicklung der Alkylantien begann im ersten Weltkrieg, dort wurde Senfgas, auch Schwefel-Lost genannt, als Kampfgas eingesetzt. Kampfgas zeigte eine toxische Wirkung auf Augen, Haut und Atemwege, sowie auf das blutbildende System. Aufgrund letzterer Erfahrung wurde Stickstoff-Lost zur Behandlung von Krebs bei Patienten eingesetzt. Beim Schwefel-Lost zeigten jedoch Versuche, daß es für den systemischen Einsatz als Krebsmedikament beim Menschen zu toxisch war (1).

Eine Weiterentwicklung des Schwefel-Lost war das Stickstoff-Lost, das auch ursprünglich für den militärischen Einsatz entwickelt wurde, dann aber in Studien einen therapeutischen Effekt bei Krebspatienten zeigte (19) und die Geschichte der Stickstoff-Lost-Analoga in Gang setzte.

Cyclophosphamid ist das bekannteste und in Deutschland am häufigsten eingesetzte Stickstoff-Lost-Derivat (Abb. 1) . Seine zytotoxische Wirkung kann Cyclophosphamid erst entfalten, nachdem es durch das mikrosomale Cytochrom P-450-abhängige Enzymsystem der Leber aktiviert worden ist.

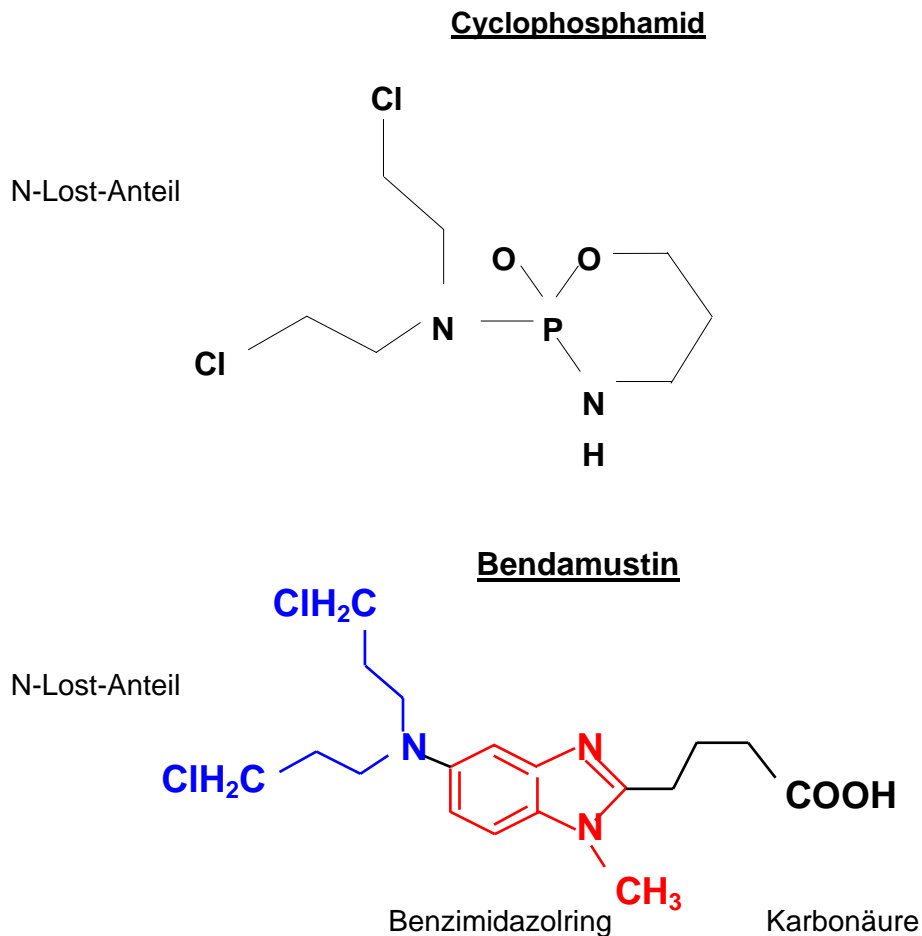
Die Zytotoxizität der Stickstoff-Lost-Analoga wird in therapeutischen Dosierungsbereichen hauptsächlich durch eine Alkylierung der DNA und DNA-Quervernetzung sowie einer Hemmung der DNA-Replikation verursacht.

Anfang der 60er Jahre wurde in Jena eine Substanz entwickelt, die in Verknüpfung mit einer Stickstoff-Lost-Gruppe zusätzlich einen Benzimidazolring aufwies: γ -[1-Methyl-5-bis-(β -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-buttersäurehydrochlorid oder auch Bendamustin genannt.

Die erste Synthese von Bendamustin wurde von Ozegowski et al. durchgeführt (58). Die Intention dieser Verbindung war zum Einen, durch die Verlagerung der Stickstoff-Lost-Gruppe an Position 5 des Benzimidazolrings eine verminderte Toxizität und Reaktivität gegenüber anderen Stickstoff-Lost-Derivaten zu erreichen (58). Zum Anderen sollte durch Substitutionen an Position 1 und 2 des aromatischen Ringsystems eine neue Kombination der Stickstoff-Lost-

Gruppe mit einer unnatürlichen Aminosäure bzw. modifizierten Nucleinsäurebasen entstehen, welche an ein mit einem Purin-Ringsystem verwandtes, heterocyclisches Ringsystem (Benzimidazol) gebunden ist (82).

Abb. 1: Strukturformel von Cyclophosphamid und Bendamustin



Bendamustin kann demnach als bifunktionelles Alkylans bezeichnet werden, dessen Wirkmechanismus auf einer Quervernetzung der DNA-Einzel- und Doppelstränge durch Alkylierung sowie einer Störung der DNA-Replikation beruht (25, 58, 82).

Bendamustin ist ein farbloses Salz, das in Ethanol, Dimethylformamid, Ethylenglycol und warmem Wasser leicht löslich aber auch in kaltem Wasser löslich ist.

Präklinische Untersuchungen zeigten eine gute antineoplastische Aktivität bei folgenden Transplantationstumoren der Maus: akute lymphatische Leukämie L1210, Plasmozytom P388, akute myeloische Leukämie LAJ I, Lymphom ABDt6 , Ehrlich Aszites Karzinom, solides Sarkom 180, Melanom B16, Lewis Lung Karzinom (72, 6, 20).

Neben der zytotoxischen Wirkung zeigten Strumberg et al. (76) eine inkomplette Kreuzresistenz mit anderen Alkylanzien (Cyclophosphamid, Melphalan und Carmustin). Es wird angenommen, daß dieser Effekt (fehlende Kreuzresistenz) auf einer substanzspezifischen Interaktion zwischen Bendamustin und der DNS beruht (z.B. relativ langsame Reparatur der DNS-Schäden im Vergleich zu anderen Alkylanzien).

Bendamustin wurde in den darauffolgenden Jahren bei folgenden Erkrankungen in der ehemaligen DDR hauptsächlich als Monotherapie eingesetzt: multiples Myelom, Non-Hodgkin Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Hodgkin, Mammakarzinom. Soweit diese Studien Aussagen zulassen (dieses Medikament war nicht immer verfügbar), ergaben sich zum Teil Ansprechraten von über 80% (68). Nach der Wiedervereinigung stand das Medikament auch in den neuen Bundesländern zur Verfügung. Da die Substanz in ihrer Zwischenstellung zwischen Alkylanzien und Purinanaloga stellvertretend für eine neue Substanzklasse war, wurde intensiv mit neuen Fragestellungen geprüft.

2. Fragestellung

Die Entwicklungsgeschichte des Bendamustins wirft interessante Fragestellungen auf, die im Folgenden abgehandelt werden sollen:

- Wirksamkeit als Monotherapie in größeren systematischen Studien
- Prüfung von Synergien (Kombinationstherapien) innerhalb von prospektiv randomisierten Studien
- Erweiterung der Indikationen
- Sorgfältige Erfassung des Toxizitätsprofils (einschließlich Langzeiteffekte und Zweittumoren)
- Non-Hodgkin Lymphome als mögliche Hauptindikation; könnte Bendamustin eine mögliche Standardtherapie sein?
- Prüfung des Stellenwertes von Bendamustin bei soliden Tumoren

3. Material und Methode

Im Folgenden werden die Resultate sämtlicher verfügbarer Studien aufgelistet, die sich wie folgt zusammensetzen:

- Studien, die in der ehemaligen DDR durchgeführt wurden
- Studien mit eigener Beteiligung
- Studien, die in der Literatur publiziert wurden.

4. Ergebnisse

Seit 1994 wurden in Deutschland Studien in den Indikationen Non-Hodgkin Lymphom, chronische lymphatische Leukämie, multiples Myelom, Morbus Hodgkin, Mammakarzinom und kleinzelliges Bronchialkarzinom durchgeführt. Die Ergebnisse der Studien zeigten bemerkenswerte Remissionsraten bei einem niedrigen Nebenwirkungsspektrum, das durch eine moderate

Hämatotoxizität, milde Übelkeit und Erbrechen und nur selten auftretende, gering ausgeprägte Alopezie gekennzeichnet ist.

Bendamustin wird intravenös als Kurzinfusion über 30 bis 60 Minuten verabreicht. Je nach Krankheitsbild und Vorbehandlung werden Dosierungen von 50 bis 150 mg/m² an 2 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen appliziert, diese Behandlung wird alle 3 bis 4 Wochen wiederholt.

Bendamustin hat inzwischen Eingang in große, randomisierte internationale Studien gefunden. So wurde eine internationale Zulassungsstudie beim Mammakarzinom in den Ländern Deutschland, England, Belgien und Bulgarien durchgeführt (56). Aber auch bei den hämatologischen Erkrankungen haben internationale Studien begonnen, so eine Phase III Studie bei der chronischen lymphatischen Leukämie in den Ländern Deutschland, Spanien, Frankreich, England, Bulgarien, Schweden.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse übergeordnet abgehandelt werden nach

- Pharmakologie (Tiermodell und Zellkultur), Pharmakokinetik, Toxikologie
- Dosisfindungsstudien
- Klinische Ergebnisse pro Indikation:
 - Non-Hodgkin Lymphome
 - Chronische lymphatische Leukämie
 - Multiples Myelom
 - Morbus Hodgkin
 - Mammakarzinom
 - Kleinzelliges Bronchialkarzinom.

4.1. Pharmakologie: Wirksamkeit im Tiermodell und in der Zellkultur, Wirkungsmechanismus

4.1.1. Untersuchungen an murinen Tumormodellen

Schnabel et al. führten im Jahr 1967 Untersuchungen zur zytostatischen Wirkung sowie zur Toxizität an drei transplantablen Mäusetumoren durch, dem EHRLICH-Asziteskarzinom, dem soliden Sarkom 180 und der Leukämie LAJ1 (72). Als Vergleichssubstanz wurde Cyclophosphamid herangezogen. Beim EHRLICH-Asziteskarzinom zeigte Bendamustin bei 2 von 4 Versuchen eine signifikante zytostatische Wirkung und Cyclophosphamid bei 1 von 2 Versuchen. Beim soliden Sarkom 180 zeigte Bendamustin bei 3 von 11 und Cyclophosphamid bei 2 von 3 Versuchen eine signifikante Tumorchemmung. Bei der Leukämie LAJ1 waren bei beiden Substanzen alle Versuche signifikant bezüglich der zytostatischen Effekte. An keinem der Tumormodelle zeigte sich im Vergleich der Substanzen ein signifikanter Unterschied, daraus läßt sich schlußfolgern, daß Bendamustin und Cyclophosphamid gleichwertige antitumorale Eigenschaften unter diesen Versuchsbedingungen besitzen.

Bezüglich der Toxizität zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Substanzen: Bendamustin löste in hohen therapeutischen Dosen noch keine Knochenmarkdepression aus, während Cyclophosphamid bei äquivalenter Dosierung schwere Störungen der Hämpoese mit Panmyelophthise und Atrophie der Milz auslöste. Bendamustin führte aber weit häufiger zu lokalen Nekrosen und Ulzera an der Injektionsstelle als Cyclophosphamid. Die Toxizitätsunterschiede lassen sich dadurch erklären, daß beide Substanzen sich erheblich bezüglich der Kinetik der Chlorhydrolyse unterscheiden. Die chemische Struktur und die rasch ablaufende Chlorhydrolyse von Bendamustin antizipieren, daß es nicht wie das Cyclophosphamid nach dem Transport-Wirkform-Prinzip arbeitet.

Weitere Untersuchungen zur antineoplastischen Wirkung von Bendamustin wurden an 8 experimentellen murinen Tumormodellen durchgeführt (21, 6). Bendamustin zeigte bei 6 Tumoren (EHRLICH-Asziteskarzinom, Leukämie

L1210, Leukämie P388, Melanom B16, Lewis Lung Karzinom und Lymphom ABDt6) eine hemmende Wirkung auf das Tumorwachstum.

Ein quantitativer Vergleich zwischen Bendamustin und Chlorambucil wurde an verschiedenen Transplantationstumoren durchgeführt (20): WALKER-256-Karzinom, Sarkom 180 G, Leukämie LAJ I, Leukämie L 1210 und EHRLICH-Asziteskarzinom. Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigten, daß Chlorambucil am WALKER-256-Karzinom Bendamustin mit einem 3-fach höheren therapeutischen Index übertrifft. Bei der Leukämie LAJ1 ist Bendamustin im Gegensatz zu Chlorambucil praktisch unwirksam, bei der Leukämie L 1210 ist Bendamustin etwas wirksamer als Chlorambucil (jedoch ist die Effektivität noch unterhalb des Annahmekriteriums), bei Sarkom 180 G sowie beim EHRLICH-Asziteskarzinom konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Substanzen nachgewiesen werden (beide zeigten Effektivität).

Zusammenfassend zeigt Bendamustin an folgenden murinen Tumoren Effektivität: dem EHRLICH-Asziteskarzinom, dem soliden Sarkom 180, der Leukämie LAJ1 (signifikante Aktivität nach Schnabel et al., jedoch im Vergleich zu Chlorambucil nach Gutsche et al. praktisch keine Effektivität), der Leukämie L1210, der Leukämie P388, dem Melanom B16, dem Lewis Lung Karzinom dem Lymphom ABDt6 sowie dem WALKER-256-Karzinom.

4.1.2. Untersuchungen an humanen Zelllinien

Strumberg et al. untersuchten die zytotoxische Wirkung von Bendamustin im Vergleich zu Cyclophosphamid, Melphalan, BCNU (Carmustine) und Cisplatin an humanen Ovarial- und Mammakarzinom-Zelllinien (einschließlich Cisplatin- und Doxorubicin-resistenter Zelllinien) (77).

Die Substanzen wurden an den humanen Ovarialkarzinom-Zelllinien A2780-WT (Wildtyp), A2780-CP2 (Cisplatin-resistent), EO V 2 (mit Cisplatin und Cyclophosphamid vortherapiert) und JAT geprüft, sowie an den Mammakarzinom-Zelllinien MB231 (mit 5-FU, MTX, ADM, CPM und Prednison vobehandelt), MCF 7 (vortherapiert mit Radiatio und Hormonen) und MCF 7 AD

(Doxorubicin-resistent, diese Zelllinie repräsentiert den Multidrug-resistance Phänotyp).

Bendamustin zeigte bezüglich der Sensitivität im Vergleich zu den anderen geprüften Substanzen eine in allen Zelllinien geringere relative Resistenz, was auf eine nur inkomplette Kreuzresistenz hinweist. Bei den Mammakarzinomzelllinien zeigte Bendamustin auch ein geringeres Resistenzlevel als Cisplatin.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, daß Bendamustin nur eine partielle Kreuzresistenz zu Cyclophosphamid, Cisplatin, Melphalan und BCNU aufweist.

4.1.3. Untersuchungen zur Apoptoseinduktion von Bendamustin

In der Medizinischen Klinik in Frankfurt wurden umfangreiche in-vitro Untersuchungen mit Bendamustin durchgeführt: zum Einen wurde die Apoptoseinduktion an humanen Non-Hodgkin Lymphom- und CLL-Zelllinien von Bendamustin in Kombination mit anderen Substanzen untersucht (12), und zum Anderen die Effekte von Bendamustin und anderen Zytostatika in Kombination mit dem Anti –CD20 Antikörper Rituximab (13, 68).

Zur Untersuchung der Apoptoseinduktion wurden 2 Zelllinien (DOHH-2 und WSU-NHL) und mononukleäre Zellen (MNC) von Patienten mit Non-Hodgkin Lymphomen (n=10), T-Non-Hodgkin Lymphomen (n=7) und chronisch lymphatischer Leukämie (n=12) verwendet. Ziele der Studie waren die Bestimmung von Apoptose, Depolarisation des mitochondrialen Membranpotentials, Caspase-3-Aktivität und Zellproliferation verschiedener Inkubationszeiten und Dosierungen und die Bewertung eines synergistischen, additiven oder antagonistischen Effektes.

Die Kombinationen Bendamustin und Mitoxantron, sowie Bendamustin und Doxorubicin zeigten antagonistische Effekte, wohingegen die Kombination Bendamustin und Cladribin (Purinanalogon) synergistische Effekte in vitro zeigte. Der Antagonismus zwischen Bendamustin und den beiden Anthrazyklinen könnte auf die hier beobachtete Inhibition der Depolarisation des mitochondrialen Membranpotentials und der Caspase-3-Aktivität, die 2

Hauptmechanismen der Apoptose darstellen, zurückzuführen sein. Interessanterweise wurden diese Inhibitionen aber auch in der Kombination Bendamustin und Cladribin gesehen, die jedoch synergistische Effekte zeigte. Man kann vermuten, dass bei dieser Kombination zusätzlich noch andere Apoptosemechanismen und Zellzyklus-assoziierte Proteine eine Rolle spielen, die hier den Synergismus bewirken. Auch wirken die Substanzen auf unterschiedliche Mechanismen im Zellzyklus: Anthrazykline wirken in der S/G2-Phase, Bendamustin und Cladribin in der G0-Phase (12).

Eine Veränderung des Inkubationsschemas hatte keinen Einfluss auf den Antagonismus, eine Änderung der Sequenz (Gabe der Anthrazykline vor Bendamustin) zeigte Tendenzen, den Antagonismus aufzuheben.

Die zweite Studie untersuchte die Effekte von verschiedenen Chemotherapeutika (Doxorubicin, Mitoxantron, Cladribin und Bendamustin) in Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab mit und ohne Komplement. Dazu wurden Untersuchungen an den Lymphom-Zelllinien DOHH-2, WSU-NHL und Raji durchgeführt, sowie an ex vivo Zellen von Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (n=17) und leukämischem B-Zelllymphom (n=9).

Der Effekt von Bendamustin in Kombination mit Rituximab wurde an den Zelllinien DOHH-2 und an frisch isolierten B-CLL Zellen untersucht (13, 68).

Die IC_{30} und IC_{50} (definiert als die Dosis Bendamustin, die benötigt wird, um bei 30% bzw. 50% der Zellen Apoptose zu induzieren) wurde mit und ohne Zugabe von Rituximab gemessen. Die IC_{30} von Bendamustin war $10\mu\text{g/ml}$, durch Zugabe von Rituximab wurde sie auf $5\mu\text{g/ml}$ reduziert ($p<0.05$), der gleiche Effekt konnte bei der IC_{50} beobachtet werden (Reduktion von $20\mu\text{g/ml}$ auf $10\mu\text{g/ml}$). Die Zugabe von Komplement reduzierte die IC_{30} und IC_{50} in Anwesenheit von Rituximab nicht signifikant. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, daß in allen geprüften Zelllinien durch die Zugabe von Rituximab die Dosis von Bendamustin, die benötigt wird, um Apoptose zu induzieren, geringer ist. Der chemosensibilisierende Effekt von Rituximab ist unabhängig von der Anwesenheit von Komplement. Bendamustin und Rituximab zeigen offensichtlich einen synergistischen Effekt bezüglich der Apoptoseinduktion.

Dieser unterstellte synergistische Effekt war richtungsweisend für die Erarbeitung von klinischen Studien, in denen die Bestätigung dieser Daten am Patienten gezeigt werden soll.

Eine weitere Studie zur Apoptoseinduktion wurde von einer Ulmer und Heidelberger Arbeitsgruppe durchgeführt: hier wurde die in vitro Apoptoseinduktion von Bendamustin alleine und in Kombination mit Fludarabin an frisch isolierten peripheren Lymphozyten bei chronischer lymphatischer Leukämie untersucht (75). Dazu wurden mononukleäre Zellen aus Blutproben von 20 unvorbehandelten und 17 vorbehandelten Patienten mit B-CLL isoliert. Die Vorbehandlung bestand bei den 17 Patienten aus Chlorambucil (zum Teil plus Prednison) und/oder Fludarabin, 3 Patienten hatten zusätzlich Vincristin oder Cladribin erhalten.

Zunächst wurde die Apoptoserate nach Dosis-Wirkungsbeziehung von Bendamustin allein nach 24, 48 und 72 Stunden in verschiedenen Konzentrationen bestimmt. Bendamustin zeigte eine dosis- und zeitabhängige Apoptoseinduktion, wobei eine höhere Dosierung effektiver zu sein scheint als eine verlängerte Inkubationszeit. Es konnte eine direkte apoptotische Wirkung auf Zellen in der G0-Arrest-Phase festgestellt werden, offensichtlich ist für den Mechanismus der zytotoxischen Wirkung des Bendamustins nicht die Wirkung auf sich replizierende DNA verantwortlich, wie es bei anderen Alkylantien der Fall ist. Es gab keinen Unterschied bezüglich der Sensitivität bei vorbehandelten oder unvorbehandelten Patienten.

Weiterhin wurde die Kombination von Bendamustin und Fludarabin in vitro untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Kombination synergistisch wirkt, nach 24-stündiger Inkubation war die mediane Apoptoserate im Vergleich zum errechneten erwarteten Wert um 150% höher. Der Mechanismus des synergistischen Effektes ist jedoch unbekannt.

4.1.4. Wirkungsmechanismus

Die Zytotoxizität von Stickstoff-Lost-Analoga in therapeutischen Dosierungsbereichen wird hauptsächlich durch eine Hemmung der DNA-Replikation bewirkt. Das an der Stickstoff-Lost Seitenkette befindliche Chlorid-Ion wird abgegeben und die hochreaktive Seitenkette bindet so unter Ringschluss an nukleophile Gruppen, die damit in Nukleinsäuren oder Proteinen alkyliert werden (62). Die Lost-Verbindung kann zusätzlich mit einer zweiten nukleophilen Gruppe reagieren, dadurch entstehen dann Quervernetzungen (47).

Die Wirksamkeit von Bendamustin beruht hauptsächlich auf einer solchen Quervernetzung der DNA-Einzel- und Doppelstränge durch Alkylierung (25, 34). Hieraus resultiert eine Störung der Matrizenfunktion der DNA und der DNA-Synthese. Weiterhin kommt es zu einem Cross-Linking zwischen DNA und Proteinen sowie Proteinen untereinander. Diese DNA-Protein-Quervernetzung wird als bifunktionelle Alkylierung beschrieben (47).

Im Vergleich zu Cyclophosphamid und BCNU induziert Bendamustin signifikant mehr DNA-Doppelstrangbrüche (77).

Ob der Benzimidazol-Ring zusätzliche Antimetaboliten-Eigenschaften besitzt, ist bisher nicht bekannt (81), ein zur alkylierenden Wirkung zusätzlicher zytotoxischer Wirkungsmechanismus wird aber angenommen (76).

4.2. Pharmakokinetik

Die Hauptursachen für das Ausbleiben von Wirkungen oder das Auftreten unerwünscht starker Effekte liegen in der Variabilität der Pharmakokinetik einer Substanz zwischen verschiedenen Patienten, oder auch zwischen verschiedenen Behandlungen desselben Patienten. Ein weiterer Faktor ist die gegenseitige pharmakokinetische Beeinflussung von Wirkstoffen, so beispielsweise die Verdrängung einer Substanz aus ihrer Plasmaproteinbindung durch eine Co-Medikation, die mit einer Erhöhung der Konzentration der freien Substanz im Plasma einhergehen kann.

Bei Zytostatika ist die therapeutische Breite in der Regel gering. Zur individuellen Einstellung der Dosis einer Substanz kommt der Pharmakokinetik durch Plasmaspiegelmessungen daher eine wichtige Bedeutung zu (16).

Zu Bendamustin wurden zahlreiche pharmakokinetische Untersuchungen durchgeführt, die im Folgenden beschrieben werden.

4.2.1. Eiweissbindung

Die Untersuchung zur Plasmaeiweissbindung von Bendamustin wurde in vitro am heparinisierten Humanplasma und lyophilisierten Humanserumalbumin (HSA) durchgeführt (22). Die Bindungsrate von Bendamustin zeigte sich konstant, sie zeigt keine Abhängigkeit von der Arzneimittelkonzentration und zeigt auch bei höheren Spiegeln keine Anzeichen für ein Sättigungsverhalten. Vorrangig bindendes Protein ist Albumin. Die Bindungsrate beträgt 94,4%.

Gemäss diesen Untersuchungen kann davon ausgegangen werden, dass der relative freie Anteil des Alkylanz im Plasma auch bei erheblich voneinander abweichenden Arzneimittelkonzentrationen konstant ist. Erst bei Serumalbuminkonzentrationen unter 30g/l scheinen Veränderungen der Proteinbindungsrate aufzutreten. Auch bei Patienten über 70 Jahre mit physiologisch bedingter Hypalbuminämie (32g/l) konnte keine Veränderung der Proteinbindungsrate von Bendamustin im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden. Auch bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung, die häufig

mit Hypalbuminämien einhergeht, konnte keine Veränderung der Proteinbindungsrate von Bendamustin gezeigt werden.

4.2.2 Biologische Halbwertszeit und Elimination

Trotz der hohen Proteinbindung von fast 95% wird Bendamustin schnell aus dem Plasma eliminiert, die Peak-Metabolitenkonzentrationen im Urin wurden 1 Stunde nach Verabreichung gefunden. Nach der i.v.-Bolusinjektion von Bendamustin in therapeutisch üblichen Dosierungen verläuft beim Menschen der Plasmaspiegel biphasisch exponentiell. Die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2\alpha}$ beträgt 6-10 Minuten, die terminale Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2\beta}$ beträgt ca. 30 Minuten.

Nach i.v.-Applikation in mehreren Studien betrug das zentrale Verteilungsvolumen zwischen 8,6 und 11,2 l. Unter Steady-state-Bedingungen betrug das Verteilungsvolumen 15,8 - 20,5 l (18, 54, 60).

Bendamustin wird primär renal ausgeschieden, bei eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/Minute) darf die Substanz nicht angewendet werden. Bendamustin wird in der Leber metabolisiert und geringfügig biliär (vorwiegend polare Metabolite) eliminiert. Bei schweren Leberparenchymschäden und Ikterus darf die Substanz nicht angewendet werden.

4.2.3. Metabolisierung

Bendamustin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Hauptmetabolit ist ein zytotoxisch wirksames Hydroxyderivat (β -Hydroxybendamustin), das durch Hydroxylierung der Butansäureseitenkette entsteht (18, 60). Diese Substanz zeigt eine ähnliche Eliminationskinetik wie die Muttersubstanz ($t_{1/2}$ ca. 19 Minuten). Im Dosierungsbereich 0,5 - 5,0 mg/kg verhalten sich die Clearance und das Verhältnis AUC (β -OH-Bendamustin/AUC Bendamustin) unabhängig von der Dosis. Darüber hinaus wurden Monohydroxybendamustin, Dihydroxybendamustin, Hydroxy- β -Hydroxybendamustin, N-Demethyl-Bendamustin identifiziert.

Durch einen biliären Metabolismus entstehen polare und apolare Metaboliten, aber dieser Weg der Metabolisierung spielt nur eine untergeordnete Rolle.

4.3. Toxikologie: akute und subchronische Toxizität

4.3.1. Akute Toxizität

Die akute Toxizität wurde für die intravenöse, intraperitoneale, subkutane und orale Anwendung bei Mäusen, Ratten, Kaninchen und Schweinen bestimmt.

Eine bis zwei Stunden nach Verabreichung letaler Dosen von Bendamustin wurden folgende dosisabhängige Symptome beobachtet: Sedation, Tremor, Ataxie, Krämpfe und Respiratory Distress. Nach 1 bis 2 Tagen wurden ein grauer muköser Durchfall sowie Gewichtsabnahme beobachtet, und zwar unabhängig von der Administrationsart. Die Tiere starben dosisabhängig 1 bis 10 Tage nach Verabreichung der Dosis. Die Biopsie zeigte makroskopisch hämorrhagischen Chymus, hypertrophe Nieren, Ascites, Hydrothorax sowie Thymus-, Milz- und Hodenatrophie. Diese Effekte wurden als dosisabhängig eingestuft. Das Körpergewicht der überlebenden Tiere normalisierte sich nach

10-14 Tagen, die Tiere zeigten in der Autopsie an Tag 21 Thymus- und Milzatrophen (24, 37).

Bei Versuchen an Mäusen, in denen Bendamustin oral mittels Schlundsonde verabreicht wurde, wurde die LD₅₀ mit 0,275 g/kg ermittelt, höhere Gaben führten nach 1-8 Tagen zum Tode. Als auffallendstes Merkmal zeigte sich bei der Sektion eine hämorrhagisch-ulzeröse, nekrotisierende Gastroenterokolitis, die sich auf den gesamten Darm ausgebreitet hatte (23). Bei Kaninchen wurden Dosierungen bis zu 150 mg/kg Bendamustin gut vertragen, es kam nur zu einem Gewichtsverlust nach 7 Tagen, der sich jedoch nach 2 bis 3 Wochen normalisierte. Nach einer Verabreichung von 200 mg/kg bzw. 300 mg/kg starben jeweils ein Kaninchen nach 5 Tagen. Bei 4 Schweinen wurden Dosierungen von 35 und 40 mg/10kg Körpergewicht toleriert, es traten lediglich vermehrter Speichelfluss, Würgen und Erbrechen sowie vorübergehende Verringerung der Nahrungsaufnahme auf. Verdoppelung der Dosis zog jedoch den Tod eines Tieres nach sich, nach Verabreichung von 125 mg/10kg Körpergewicht bei 2 Schweinen zeigten beide Tiere nach der Injektion zunächst vermehrten Speichel- und Nasenfluss sowie Erbrechen (offenbar als Folge einer Vagusreizung). Alle 3 Tiere verstarben nach 5 bis 6 Tagen, in der Sektion fielen vor allem wieder Veränderungen im Verdauungstrakt sowie Knochenmarkschäden auf.

Eine andere Untersuchung an Mäusen zeigte, dass Bendamustin, wie auch viele andere Zytostatika, bei Menschen und Mäusen ähnliche maximal tolerable Dosierungen (MTD) auf Basis von mg/m² Körperoberfläche zeigt (3). In diesem Falle wurden 204 mg/m² bei Mäusen gefunden, verglichen mit 200 mg/m² beim Menschen.

4.3.2. Chronische Toxizität

Die chronische Toxizität von Bendamustin wurde an 16 Ratten in Dosierungen von 20, 40 und 60 mg/kg oral mittels Schlundsonde über 95 Tage untersucht (39). Die Kontrollgruppen erhielten Chlorambucil 1 mg/kg oder keine Therapie.

Evaluationskriterien waren Mortalität, klinische Beobachtung, Verhalten der Tiere, Körpergewicht, Hämatologie, klinische Chemie, Urinanalyse, Gewicht der Organe, Sektionsbefund und Histologie.

Die Studie wurde nach 95 Tagen abgebrochen, da alle Tiere in der hohen Dosisstufe (60 mg/kg) zwischen Woche 7 und 14 verstorben waren. In der mittleren (40 mg/kg) und in der niedrigen Dosisstufe (20 mg/kg) starben 75% bzw. 13% nach 14 Wochen. Der Schweregrad der Toxizität stieg mit der Höhe der verabreichten Dosis.

In der hohen und mittleren Dosisstufe wurde ein starker Abfall des Körpergewichtes beobachtet, in der niedrigen Dosisstufe war der Gewichtsverlust moderat. Die mit Chlorambucil behandelte Kontrollgruppe zeigte keinen Gewichtsverlust.

Sowohl Bendamustin als auch Chlorambucil induzierten eine dosisabhängige Leukopenie. Alle Ratten, die Bendamustin erhalten hatten, zeigten einen starken Abfall der Lymphozyten und einen Anstieg der Granulozyten, während die Erythropoese kaum beeinflusst wurde.

Der immunsuppressive Effekt von Bendamustin zeigte sich in letaler Pneumonie und Bronchitis in der hohen und mittleren Dosisgruppe. In diesen Gruppen zeigten auch einige Tiere erhöhte Harnstoffwerte sowie erniedrigtes Gesamteiweiß im Serum.

Bendamustin verursachte histologische Veränderungen in den Lymphknoten, in der Milz und im Thymus. An lymphoretikulären Organen wurden bei Tieren der mittleren und hohen Dosisgruppe allgemein reduzierte Organmassen festgestellt, insbesondere in der Milz. Bei den Kontrollgruppen konnten makroskopisch keine wesentlichen pathologischen Veränderungen festgestellt werden.

In hohen Dosierungen von Bendamustin kam es bei männlichen Ratten zur Schädigung und Funktionsbeeinträchtigung des germinativen Epithels.

Komplikationen wie hämorrhagische Zystitis oder Kardiotoxizität traten nicht auf, ebenso wurde der zytostatikasensible Dünndarm nicht geschädigt.

Insgesamt betrachtet wurde Bendamustin in der niedrigen Dosierung (20 mg/kg) gut toleriert und zeigte kaum toxische Nebenwirkungen. In diesem

Dosisbereich ist Bendamustin gut mit dem in der Kontrollgruppe verabreichtem Chlorambucil in einer Dosis von 1 mg/kg vergleichbar.

4.4. Dosisfindungsstudien

Die Dosierungen von Bendamustin in den einzelnen Indikationen wurden lange Zeit empirisch gewählt. Mit der verstärkten Verbreitung der Substanz nach der Wende auch in den alten Bundesländern wurde zunehmend deutlich, daß das therapeutische Fenster eng ist und daß die Dosierungen in Abhängigkeit von der Indikation und der Intensität der Vortherapie unterschiedlich sind.

4.4.1. Monotherapie:

Die erste publizierte Dosisfindung an einem klassischen Phase-I Patientenkollektiv sollte die maximal zu verabreichende Einmalgabe und die fraktionierte Gabe über 4 Tage herausfinden (61). Die maximal tolerierbare Dosis (MTD) von Bendamustin wurde nach einmaliger Bolus-Applikation mit 215 mg/m^2 und nach mehrmalig fraktionierter Gabe (Tage 1 bis 4) mit 85 mg/m^2 ermittelt. Die dosislimitierenden Toxizitäten waren im ersten Fall Verwirrung, Lethargie, Schwindel, kardiale Dysfunktionen (einschließlich Stenokardien, Tachyarrhythmien, Palpitationen, Angstgefühle, Schweißausbrüche), Mundtrockenheit und Geschmacksveränderungen, im zweiten Fall Myelosuppression mit verzögerter Regeneration. Die empfohlene Dosierung liegt bei der Einmalapplikation bei 195 mg/m^2 und bei der fraktionierten Gabe an den Tagen 1-4 bei 65 mg/m^2 .

In einer weiteren, später publizierten Phase-I Studie bei 19 Patienten mit soliden Tumoren und einem medianen Alter von 57 Jahren (Range 37-74 Jahre) ergab sich bei Applikation von Bendamustin an den Tagen 1 und 8 als intravenöse 30-Minuten-Infusion eine MTD von 160 mg/m^2 (73). Als dosislimitierende Toxizitäten wurden hier Mundtrockenheit und Fatigue

beobachtet. Die Studie wurde mit einer Startdosis von 100 mg/m^2 als 30 Minuten i.v. Infusion begonnen und dann wurde, sofern keine dosislimitierenden Toxizitäten auftraten, in Schritten von 20 mg/m^2 gesteigert. Als Dosierung für Phase-II-Studien wurden 140 mg/m^2 an den Tagen 1 und 8 empfohlen. Die Zielsetzung der Gabe an den Tagen 1 und 8 war die Festlegung der Dosis für eine Kombination mit den Zytostatika Methotrexat und 5-Fluorouracil beim metastasierten Mammakarzinom. Bendamustin sollte im sogenannten CMF-Schema (Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil) mit Cyclophosphamid ausgetauscht werden und in der Applikationsart den beiden Kombinationspartnern angepaßt werden.

In einer zweiten Studie untersuchte die Arbeitsgruppe von Schöffski (74) die Dosierung von Bendamustin in wöchentlicher Applikation. Insgesamt wurden 12 Patienten mit einem medianen Alter von 57,5 Jahren (Range 42-64 Jahre) mit fortgeschrittenen rezidierten soliden Tumoren behandelt. Gestartet wurde mit einer Dosierung von 80 mg/m^2 als 30 minütige i.v. Infusion wöchentlich, auf dieser Dosisstufe traten dann bei 2 von 3 Patienten dosislimitierende Toxizitäten nach 4 Wochen auf: Fatigue WHO-Grad 3, Mundtrockenheit WHO-Grad 3 sowie Fieber WHO-Grad 4. Somit war per Definition die MTD bereits bei der ersten Dosisstufe erreicht und es wurde de-eskaliert auf 60 mg/m^2 . Auf dieser Dosisstufe traten dann bei 6 Patienten keine dosislimitierenden Toxizitäten auf und somit ist diese Dosis die empfohlene Dosierung für Phase-II Studien. Die mediane Zahl der Zyklen war 6,5 (Range 1-8). Es wurden noch 3 weitere, nicht so stark vorbehandelte Patienten auf einer als intermediär bezeichneten Dosisstufe von 70 mg/m^2 behandelt. Diese Dosierung wurde von Patienten ohne dosislimitierende Toxizitäten gut vertragen, die Empfehlung dieser Dosis wurde jedoch nur für selektionierte, nicht stark vorbehandelte Patienten ausgesprochen.

Eine weitere Studie in der Monotherapie mit Bendamustin prüfte nochmals die eintägige Gabe von Bendamustin (75, 78). Neben der Dosisfindung war eine weitere Zielsetzung dieser Studie die Untersuchung der Pharmakokinetik von

Bendamustin. Es wurden 26 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren in der Studie behandelt, das mediane Alter lag bei 59,5 Jahren (Range 35-74). Die Startdosis wurde mit 160 mg/m^2 festgelegt, die Eskalation erfolgte in Schritten von 20 mg/m^2 bis 280 mg/m^2 . Auf der Dosisstufe 280 mg/m^2 , die die Stufe der maximal tolerablen Toxizität war, traten als dosislimitierende Toxizitäten Fatigue WHO-Grad 3 bei 2 von 4 Patienten und Kardiotoxizität WHO-Grad 2 bei 3 von 4 Patienten auf. Die empfohlene Dosierung für Phase-II Studien lag bei 260 mg/m^2 . Der Stellenwert dieser Dosisfindung liegt eher in der dabei untersuchten, noch nicht abschliessend publizierten Pharmakokinetik, da der Einsatz von Bendamustin in einer so hohen Dosis an einem Tag nach heutigen Erfahrungen nicht üblich ist.

In der Therapie der CLL wird Bendamustin bereits seit langer Zeit in empirischen Dosierungen mit grosser Effektivität eingesetzt. Um Bendamustin als Monotherapie gegen den Standard Chlorambucil in der Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) in einer Phase-III Studie prüfen zu können, wurde eine Phase-I/II Studie bei 16 Patienten in dieser Indikation bei multipel vorbehandelten Patienten eingeleitet (7).

Das mediane Alter der Patienten war 68 Jahre, die mediane Zahl der Vorbehandlungen betrug 2,5 (50% der Patienten waren mit dem Purinanalogen Fludarabin vorthapiert). Die Startdosis lag bei 100 mg/m^2 an den Tagen 1+2, die Wiederholung des Zyklus war alle 3 Wochen vorgesehen. Da bereits auf der ersten Dosisstufe bei 2 von 3 Patienten dosislimitierende Toxizitäten auftraten, wurde in 10 mg/m^2 Schritten de-eskaliert. Die MTD wurde als 80 mg/m^2 herausgearbeitet, die empfohlene Dosierung für Phase-II bei diesem auch mit Purinanaloga schwer vorbehandelten Patientenkollektiv lag bei 70 mg/m^2 . Dosislimitierende Toxizitäten (nach common toxicity criteria) nach einem Zyklus waren: Grad 4 Leukozytopenie/Granulozytopenie, Grad 4 Hyperurikämie, Grad 4 Pneumonie, akutes Nierenversagen. Da es im Durchschnitt erst nach 28 Tagen zur vollständigen Erholung des Blutbildes kam, wurde das empfohlene Dosisintervall auf 4 Wochen festgelegt.

Tabelle 1: Übersicht Phase-I Studien Bendamustin Monotherapie

Empfohlene Dosierung für Phase II	MTD	DLT	Literatur
195 mg/m ² Tag 1	215 mg/m ² Tag 1	Verwirrung, Lethargie, Schwindel, kardiale Dysfunktionen, Mundtrockenheit und Geschmacksveränderungen	61
65 mg/m ² Tag 1-4	85 mg/m ² Tag 1-4	Myelosuppression mit verzögerter Regeneration	61
140 mg/m ² Tag 1+8	160 mg/m ² Tag 1+8	Mundtrockenheit und Fatigue	73
60 mg/m ² wöchentlich	80 mg/m ² wöchentlich	Fatigue, Mundtrockenheit, Fieber	74
260 mg/m ² Tag 1	280 mg/m ² Tag 1	Fatigue, Kardiotoxizität	78
70 mg/m ² Tag 1+2	80 mg/m ² Tag 1+2	Leukozytopenie/Granulozytopenie, Hyperurikämie, Pneumonie, akutes Nierenversagen	7

MTD: maximal tolerable Dosis

DLT: dosislimitierende Toxizität

4.4.2. Kombinationstherapie:

Bendamustin wurde empirisch mit zahlreichen anderen Zytostatika kombiniert: Vincristin, Methotrexat, 5-Fluorouracil, Fludarabin, Etoposid und viele andere mehr.

Eine systematische, klassische Dosisfindung wurde in früheren Zeiten nicht durchgeführt. Erst in den letzten Jahren wurden Phase-I Studien mit Bendamustin in Kombination mit anderen Zytostatika durchgeführt, von wenigen liegen zum jetzigen Zeitpunkt abgeschlossene Publikationen vor.

In einer Phase-I/II Studie bei 12 Patienten mit fortgeschrittenen niedrig malignen Non-Hodgkin Lymphomen wurde die Kombination von Bendamustin mit Mitoxantron und Prednison geprüft (57). Ziel der Studie war die Festlegung

der Dosis für ein Schema, das in der Erstlinientherapie später in einer Phase-III Studie gegen ein als Standard bezeichnetes Kombinationsschema geprüft werden könnte.

Bendamustin an zwei aufeinanderfolgenden Tagen wurde in 3 Dosisstufen (80-100-120 mg/m²) mit einer fixen Dosis von Mitoxantron 8 mg/m² Tag 1+2 sowie Prednison 25 mg/m² an den Tagen 1-5 kombiniert. Auf allen 3 Dosisstufen trat eine signifikante Hämatotoxizität vom WHO-Grad 4 auf: bei 4/6 Patienten auf der Dosisstufe 80 mg/m² Bendamustin, bei 1/3 Patienten auf der Dosisstufe 100 mg/m² und bei 2/3 Patienten auf der Dosisstufe 120 mg/m². Somit konnte keine der Dosisstufe für einen Einsatz in Phase-II Studien empfohlen werden. Weitere Prüfungen in dieser Kombination wurden nicht durchgeführt.

Eine weitere Phase I/II Studie bei 14 Patienten mit niedrig malignen Non-Hodgkin Lymphomen wurde in der Kombination Bendamustin und Fludarabin an 3 aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt (49). Bendamustin wurde mit einer Startdosis von 30 mg/m² und einer Steigerung pro Dosisstufe um 10 mg/m² gegeben, während Fludarabin in einer fixen Dosis von 30 mg/m² verabreicht wurde. Die Zyklen wurden alle 4 Wochen maximal 6 mal gegeben. Auf dem ersten Dosislevel wurden bei 2/7 Patienten dosislimitierende Toxizitäten gesehen: Hämatotoxizität CTC-Grad 4. Auf dem zweiten Dosislevel trat bei 3/7 Patienten verlängerte Zytopenie auf, sowie als nicht-hämatologische Toxizitäten Nausea vom CTC-Grad III und Infektion CTC-Grad 4 bei jeweils einem Patienten. Die erste Dosisstufe wurde definiert als die Dosisstufe, auf der die Effektivität im Rahmen einer Phase-II Studie geprüft werden sollte.

Zur Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms (SCLC) lagen bisher nur empirische Ergebnisse zur Monotherapie vor. Um einen Vergleich zum in der Erstlinientherapie etablierten Standard der Kombination eines Platinderivates mit Etoposid ziehen zu können, wurde die Dosis für die Kombination Bendamustin und Carboplatin untersucht (51). Es wurden 3 Dosisstufen in einem Eskalationschema untersucht:

	Tag 1+2	Tag 1
Dosisstufe I:	Bendamustin 80 mg/m ²	Carboplatin AUC 5
Dosisstufe II:	Bendamustin 100 mg/m ²	Carboplatin AUC 5
Dosisstufe III:	Bendamustin 100 mg/m ²	Carboplatin AUC 6.

Dosisstufe III stellte sich als die Stufe der MTD heraus, mit folgenden dosislimitierenden Toxizitäten: Infektion WHO-Grad 3, Tachyarrhythmia absoluta und Fatigue WHO-Grad 3 bei jeweils einem Patienten. Die empfohlene Dosierung für Phase II wurde zunächst als Dosisstufe II festgesetzt, im Verlauf der Patientenrekrutierung in der Phase-II Studie wurde diese aufgrund von anhaltender Hämatotoxizität mit konsekutiver Zyklusverzögerung auf die Dosisstufe I korrigiert.

Tabelle 2: Übersicht Phase-I Studien Kombinationen mit Bendamustin

Empfohlene Dosierung für Phase II	MTD	DLT	Literatur
keine	B: 80-120 mg/m ² Tag 1+2 Mitoxantron: 8 mg/m ² Tag 1+2 Prednison: 25 mg/m ² a Tag 1-5	signifikante Hämatotoxizität	57
B: 30 mg/m ² Tag 1-3 Fludarabin: 30 mg/m ² Tag 1-3	B: 30 mg/m ² Tag 1-3 Fludarabin: 30 mg/m ² Tag 1-3	verlängerte Zytopenie, Nausea, Infektion	49
B: 80 mg/m ² Tag 1+2 Carboplatin: AUC 5 Tag 1	B: 100 mg/m ² Tag 1+2 Carboplatin: AUC 6 Tag 1	Infektion, Tachyarrhythmia absoluta, Fatigue	51

B: Bendamustin

MTD: maximal tolerable Dosis

DLT: dosislimitierende Toxizität

4.5. Klinische Wirksamkeit

4.5.1. Non-Hodgkin Lymphome (allgemein)

Inzidenz

Non-Hodgkin Lymphome sind in den USA die fünft-häufigste maligne Erkrankung. Die jährliche Inzidenz der Non-Hodgkin Lymphome (NHL) ist seit ca. 30 Jahren leicht steigend. So wurde in den USA eine ansteigende Inzidenz von ca. 3-4 % pro Jahr seit 1970 beobachtet. Die Gründe für die Zunahme der Erkrankung sind nicht bekannt. Für das Jahr 1998 wurden in den USA ca. 55.000 Neuerkrankungen beobachtet, davon sind 15.000 „low-grade“ Lymphome, 31.000 die sogenannten „intermediate-grade“ und 8.000 „high-grade“ Lymphome.

Klassifikation

Die REAL-Klassifikation (Revised European American Lymphoma Classification), ein Vorschlag der „International Lymphoma Study Group“, stellt einen Versuch dar, bereits existierende Lymphom-Klassifikationen beiderseits des Atlantiks zusammenzufassen und die mit morphologischen, immunologischen, genetischen und klinischen Befunden erfaßbaren und definierbaren Lymphomentitäten zusammenzustellen. Die prinzipiellen Einteilungskriterien basieren auf der Kiel-Klassifikation nach Lennert. Die REAL-Klassifikation stellt nicht bisher bestehende und bewährte Klassifikationen in Frage, sondern erweitert diese auf der einen Seite und fasst auf der anderen Seite bisher unterschiedene Lymphome (z.B. zentroblastisch, immunoblastisch) zu klinisch einheitlichen Gruppen (großzellige B-Zell Lymphome, diffuse large B-cell lymphomas) zusammen.

Die Einteilung der malignen Lymphome in niedrig- und hochmaligne (Kiel-Klassifikation) spiegelt die zelluläre Zusammensetzung und den natürlichen Verlauf dieser Krankheiten wider, erlaubt jedoch keinerlei Aussage über die

therapeutische Beeinflussbarkeit dieser Lymphome (5). Hochmaligne Lymphome sind beispielsweise auch in fortgeschrittenen Stadien potentiell heilbar, während beispielsweise das nach der Kiel-Klassifikation niedrig maligne zentrozytische Lymphom (REAL als intermediate-grade Mantelzell Lymphom) sich durch Therapieresistenz und relativ kurze Lebenserwartung auszeichnet. Die niedrig malignen Lymphome sind charakterisiert durch einen „indolenten“, oft lange Zeit chronisch verlaufenden Krankheitsverlauf. Nur in den frühen Stadien (Stadien I und II) sind die niedrig malignen Lymphome mit Strahlentherapie potentiell heilbar.

Pathophysiologie

Die niedrig malignen Non-Hodgkin Lymphome bestehen in der Mehrzahl der Fälle aus monoklonalen B-Zellen, die immuninkompetent sind und sich durch eine niedrige Proliferationsrate mit einer verlängerten Überlebenszeit auszeichnen. Sie befinden sich zumeist in der G0- oder G1-Phase. Die Akkumulation von diesen Zellen im Knochenmark und damit auch die Verdrängung der normalen Hämatopoese im Knochenmark kann im Verlauf der Erkrankung zu einer Knochenmarkinsuffizienz mit zunehmender Anämie, Thrombozytopenie und auch Neutropenie führen. Ein Antikörpermangelsyndrom, das bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung zum Beispiel bei der chronisch lymphatischen Leukämie beobachtet wird, stellt neben der Neutropenie den hauptsächlichen Grund für die erhöhte Infektanfälligkeit mit häufig tödlich verlaufenden Infektionen dar.

Durch die Akkumulation von Lymphomzellen im Knochenmark kann es mit zunehmendem Krankheitsverlauf zu einer Knochenmarkinsuffizienz mit Anämie, Thrombozytopenie und auch Neutropenie kommen. Eine Knochenmarkbiopsie mit Gewinnung der Knochenmarkzytologie und -histologie sollte vor einer initialen Therapie durchgeführt werden.

Klinische Symptomatik

Wie viele andere maligne Erkrankungen können auch die niedrig malignen Lymphome mit einem weiten Spektrum von Symptomen, Auffälligkeiten bei der körperlichen Untersuchung und pathologischen Laborwerten zum Zeitpunkt der Diagnose einhergehen. Es ist nicht ungewöhnlich, daß Patienten, bei denen anlässlich einer Routineuntersuchung ein „nicht normales Blutbild“ und nachfolgend ein niedrig malignes Lymphom festgestellt wird, keine Krankheitssymptome verspüren. Dagegen gibt es auch Patienten, bei denen sich die Erkrankung mit der für Lymphome typischen B-Symptomatik, wie extensivem Nachtschweiß, Fieber ungeklärter Ätiologie, Gewichtsverlust sowie erhöhter Infektanfälligkeit und Leistungsknick bemerkbar macht. Die Mehrheit der Patienten jedoch bemerkt Schwellungen von Lymphknoten, zumeist in der Halsregion oder supraklavikulär, aber auch in allen anderen Körperregionen. Diese Lymphknotenvergrößerungen, die fast immer schmerzlos und zeitweise auch spontan rückläufig sind, führen die Patienten dann in der Regel zum Arzt. Andere Anlässe, die die Patienten zum Arztbesuch veranlassen, sind immer wiederkehrende Infektionen, Herpes Zoster Infektionen, Autoimmunkomplikationen wie die AIHA oder die Immunthrombozytopenie, gelegentlich aber auch überschießende allergische Reaktionen auf z. B. Insektenstiche. In über der Hälfte der Fälle finden sich bei der körperlichen Untersuchung zunächst lokalisierte vergrößerte Lymphknoten neben einer moderaten Splenomegalie, es kommen aber auch generalisierte und extensive Lymphadenopathien und Splenomegalien vor. In späteren Stadien finden sich Hepatomegalie und Infiltrationen in andere Organgewebe. In den meisten Fällen werden die niedrig malignen Lymphome in fortgeschrittenen Krankheitsstadien diagnostiziert.

Therapie

Es gibt keine für die niedrig malignen Lymphome typische Laborkonstellation. Erhöhte Werte für die LDH, Harnsäure und selten auch Hyperkalzämie können gefunden werden.

In den frühen Stadien der Erkrankung (Stadium I und II, möglicherweise auch im lokalisierten Stadium III und limitierter Tumormasse mit circa maximal 5 befallenen Lymphknotenregionen) ist eine Radiatio mit kurativer Intention die Therapie der Wahl. Mit der Strahlentherapie kann bei circa 40 bis 50% der Patienten mit frühem Krankheitsstadium langfristig ein krankheitsfreies Überleben erreicht werden.

Bei den Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungen (Stadium III und IV) erfolgt das therapeutische Vorgehen nach palliativen Gesichtspunkten. Eine sogenannte Standardtherapie, die sich anderen Therapieoptionen in Bezug auf die Gesamtprognose und die Überlebenswahrscheinlichkeit als überlegen gezeigt hat, konnte bisher nicht etabliert werden. Eine Aussage zugunsten einer Chemotherapiekombination kann somit generell nicht gegeben werden. Als Therapie wird noch häufig eine Monotherapie mit z. B. Chlorambucil oder eine wenig belastende Kombination z. B. COP gewählt. Mit einer aggressiveren Polychemotherapie kann zwar eine höhere Rate an kompletten Remissionen erzielt werden, sie führt jedoch bisher nicht zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Im Gegensatz zu den zunehmenden Erkenntnissen über die Pathogenese und Biologie maligner Lymphome sind die Fortschritte in ihrer Behandlung vergleichsweise gering und die Prognose von Patienten mit niedrig malignen Lymphomen hat sich in den letzten Jahrzehnten nur wenig verändert.

Bendamustin 2nd line Monotherapie bei NHL

Die Wirksamkeit einer Bendamustin Monotherapie wurde in zwei Studien mit unterschiedlichen Applikationsschemata untersucht.

- **Bendamustin 120 mg/m² Tag 1+2:**

In der von der Arbeitsgruppe von Niederle (Leverkusen) durchgeführten Studie wurden 58 Patienten mit rezidierten oder refraktären niedrig-malignen Non-Hodgkin Lymphomen im Stadium II bis IV untersucht (28).

Die Patienten erhielten Bendamustin in einer Dosierung von 120 mg/m² an 2 aufeinander folgenden Tagen, die Therapie wurde alle 3 Wochen wiederholt bis eine CR, PR oder stabile Erkrankung an zwei aufeinander folgenden Zyklen bestätigt wurde.

52 Patienten waren auswertbar, das mediane Alter war 63 Jahre (Range 36 bis 82 Jahre), 33 Patienten hatten eine Vortherapie und 19 Patienten hatten 2 bis 6 Vortherapien erhalten. Das mediane Intervall zwischen der letzten Chemotherapie und der ersten Bendamustinapplikation war 3 Monate, nur bei 12 Patienten (23%) war das Intervall größer als 3 Monate.

Ergebnisse: 6 Patienten (11%) zeigten eine komplette Remission (CR), 32 Patienten (62%) eine partielle Remission (PR), bei 5 Patienten konnte noch eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden (SD), bei 9 Patienten (17%) schritt die Krankheit fort (PD). Die mediane Remissionsdauer lag bei 16 Monaten (Range 3-55 Monate), das Gesamtüberleben bei 36 Monaten (Range 3-67 Monate).

Die Nebenwirkungen waren generell nur von milder Ausprägung und waren beschränkt auf Myelosuppression, gastrointestinale Ereignisse und allergische Reaktionen. Die häufigste Nebenwirkung war Übelkeit und Erbrechen. Die einzige WHO Grad 3 Toxizität war Leukozytopenie bei 3 Patienten, eine WHO Grad 4 Toxizität trat generell nicht auf.

Beurteilung der Studie:

Diese Ergebnisse bei einer Patientengruppe mit schlechter Prognose sind beeindruckend, jedoch muss berücksichtigt werden, daß es sich letztlich um eine retrospektive Analyse handelt, da laut Angaben aus der Publikation kein Ethikvotum und keine Patienteneinverständniserklärung vorlagen, und somit die Kriterien nach GCP nicht erfüllt sind.

- **Bendamustin 60 mg/m² Tag 1-5:**

Eine weitere Untersuchung mit Bendamustin als Monosubstanz wurde von Bremer aus Bochum durchgeführt. In der gesamten Studie wurden 102 Patienten mit unterschiedlichen histologischen Subtypen der Non-Hodgkin Lymphome mit Bendamustin 60 mg/m² an den Tagen 1 bis 5 alle 4 Wochen bis zum Erreichen einer CR oder PR therapiert (9).

Bei 62 Patienten lag ein niedrig-malignes Non-Hodgkin Lymphom vor, das resistent auf eine Therapie mit Chlorambucil, Cyclophosphamid oder Melphalan war. Das mediane Alter betrug 65 Jahre (Range 38-87), die mediane Zahl der Vortherapien war 4 (Range 2-10).

Ergebnisse: 9 von 62 Patienten (14,5%) erreichten eine CR, 42 Patienten (67,7%) eine PR, bei 9 Patienten (14,5%) konnte eine Stabilität der Erkrankung nachgewiesen werden und 2 Patienten (3,3%) zeigten Progredienz. Die mediane Responsedauer betrug 39 Monate, die Überlebensrate nach 5 Jahren lag bei 25%. Die mediane Zahl der verabreichten Zyklen war 3 (Range 1-11).

Eine Leukozytopenie WHO Grad 3 trat bei 24,5% der Patienten auf, Thrombozytopenie Grad 3 bis 4 trat bei 11,8% auf und eine Anämie Grad 3 bis 4 bei 6,9%. Die nicht-hämatologischen Toxizitäten waren hauptsächlich gastrointestinal, mehr als 20% der Patienten entwickelten Übelkeit und Erbrechen WHO Grad 1 bis 2, jedoch bei weniger als 5% der Patienten war es schwerwiegend und sie trat nach antiemetischer Prophylaxe nicht mehr auf. 6,9% der Patienten zeigten eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes vom WHO Grad 3 bis 4, einhergehend mit Müdigkeit, Schwäche und Appetitlosigkeit.

Beurteilung der Studie:

Diese monozentrische Studie zeigt eine sehr hohe Ansprechrate bei einem vorbehandelten Patientenkollektiv. Die pro Zyklus verabreichte Gesamtdosis war mit 300 mg/m² höher als in der von Heider et al. publizierten Studie (240 mg/m², aber alle 3 Wochen). Ob die Dosierung hier einen Einfluss auf das Ansprechen und die Toxizität hat, kann anhand der kleinen Fallzahlen nicht beantwortet werden. Die Remissionen hielten mit 39 Monaten vergleichsweise lange an.

Laut Publikation lag eine Patienteneinverständniserklärung vor, Ethikvotum und Protokoll wurden jedoch nicht beschrieben, daher sind die Ergebnisse zu relativieren.

Tabelle 3: Bendamustin Monotherapie bei rezidivierter NHL

Dosierung Bendamustin	Patienten- zahl (n)	Remissions- Rate	Remissions- dauer /Überleben (Monate)	Haupt- toxizitäten	Literatur
120 mg/m ² Tag 1+2, q3w	58	38/52Pat. (73%) (52 auswertbar)	16* 36**	Myelosuppression, gastrointestinal, Allergie	28
60 mg/m ² Tag 1-5, q4w	62	51/62 (82,2%)	39* 29**	Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, gastrointestinal	9

* Remissionsdauer, ** Gesamtüberleben

Bendamustin 2nd line Kombinationstherapie bei NHL

• Bendamustin+Vincristin+Prednisolon (BOP):

Ruffert und Kollegen aus Jena (65) untersuchten die Wirksamkeit von Bendamustin in Kombination mit Vincristin und Prednisolon (BOP) bei 31 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem, progredienten, niedrig- und hochmalignen NHL.

Das mittlere Alter der Patienten war 59,6 Jahre (Range 37-82 Jahre). 14 Patienten waren im 1. Rezidiv, 17 Patienten im 2. oder 3. Rezidiv.

Die Chemotherapie erfolgte gemäß dem folgenden Schema:

B: Bendamustin :	60 mg/m ² i.v. Tag 1 - 5	} Wiederholung alle 3 Wochen
	oder 100 mg/m ² i.v. Tag 1 – 3	
O: Vincristin:	1,4 mg/m ² i.v. Tag 1 (bis maximal 2 mg)	
P: Prednisolon:	100 mg/m ² i.v. Tag 1 – 5.	

Ergebnisse: 28 Patienten (93%) zeigten eine komplette (CR) oder partielle Remission (PR). Nur 3 Patienten (9,7%) sprachen nicht auf die Therapie an und zeigten einen Progress der Erkrankung.

Die Auswertung der Studienergebnisse unter Berücksichtigung des Malignitätsgrades nach alter Kiel-Klassifikation zeigte, daß beim niedrig-malignen NHL zwar keine Komplettremissionen, jedoch bei allen Patienten eine Partialremission erzielt wurde.

Die Remissionsdauer betrug für Patienten mit CR 12,4 Monate, für Patienten mit PR 9,8 Monate. Die Überlebensrate nach 2 Jahren betrug 68%.

Die Nebenwirkungen waren hauptsächlich Granulozytopenie (35,5% WHO Grad 0-4), Übelkeit und Erbrechen (19,3% WHO Grad 0-2) und Exanthem (12,9% WHO Grad 0-2). Bei 3 Patienten traten Infektionen vom WHO Grad 2 auf, bei 2 Patienten vom WHO Grad 3. Nebenwirkungen vom WHO Grad 3 und 4 traten insgesamt selten auf.

Beurteilung der Studie:

Es handelt sich hier um eine in der ehemaligen DDR durchgeführte Studie, die im Jahre 1989 publiziert wurde. Die Einteilung der Malignitätsgrade erfolgte nach der alten Kiel-Klassifikation und die Beurteilung der Remissionen entspricht nicht den heutigen, für alle Studien geforderten NCI-Remissionskriterien. Es liegen leider keine Angaben bezüglich eines Ethikvotums oder dem Vorliegen einer Patienteneinverständniserklärung vor, es muss daher davon ausgegangen werden, dass diese Studie nicht den heutigen GCP-Richtlinien entspricht.

• **Bendamustin+Vincristin+Prednisolon (BOP):**

Eine Studiengruppe aus Jena (42) untersuchte die gleiche Kombination (BOP) in einer modifizierten Dosierung bei 22 Patienten mit rezidiertem oder refraktärem niedrig malignen Non-Hodgkin Lymphom, die Mehrzahl der Patienten hatte ein Immunocytom (n=11) oder ein CB-CC (n=8).

Die Patienten waren im Durchschnitt mit 1,6 Chemotherapieprotokollen vortherapiert, das Durchschnittsalter lag bei 61,5 Jahren (Range 39-77 Jahre).

Das Therapieschema war wie folgt:

B: Bendamustin :	60 mg/m ² i.v. Tag 1 - 5 (< 75 Jahre) oder	} Wiederholung alle 4 Wochen
	50 mg/m ² i.v. Tag 1 - 5 (>75 Jahre)	
O: Vincristin:	2 mg i.v. Tag 1	
P: Prednisolon:	100 mg/m ² i.v. Tag 1 – 5.	

Ergebnisse: Bei 19 von 22 Patienten konnte ein Therapieansprechen gezeigt werden, 10 Patienten zeigten eine komplette Remission (CR), 9 eine partielle Remission (PR), bei 3 Patienten konnte eine Stabilisierung der Erkrankung (SD) nachgewiesen werden. Die mediane Remissionsdauer war 16,1 Monate.

Die häufigste Nebenwirkung war die Myelotoxizität. Leukozytopenie und Thrombozytopenie vom WHO Grad 3-4 trat in 7% bzw. 3% auf, eine Anämie Grad 3-4 in 4%. In zwei Fällen trat Neurotoxizität vom WHO Grad 1-2 auf, eine unter Vincristin häufig auftretende Nebenwirkung.

Beurteilung der Studie:

Auch hier handelt es sich um eine Studie, die in der ehemaligen DDR durchgeführt wurde und es zeigen sich ähnlich hohe Ansprechraten wie in dem BOP-Schema von Ruffert. Leider fehlen Aussagen zur Qualität der Datenerhebung und der Remissionsbeurteilung völlig. Auch das Gesamtüberleben ist nicht beschrieben.

Andere Kombinationen bei Patienten mit NHL im Rezidiv

- **Bendamustin+Mitoxantron:**

Eine Gruppe der Caritasklinik Saarbrücken (26) publizierte eine Studie mit 29 vorbehandelten Patienten mit niedrig-malignem NHL und 2 vorbehandelten Patienten mit hochmalignem NHL als Abstract. 12 Patienten erhielten davon die Kombinationstherapie Bendamustin und Mitoxantron.

Dosierung:

Bendamustin 100 mg/m ²	Tag 1-3	} Wiederholung alle 4 Wochen
Mitoxantron 6 mg/m ²	Tag 1+2	

Ergebnisse: 27 Patienten waren auswertbar bezüglich Therapieansprechen: 2 CR (7%), 14 PR (52%), 6 SD (22%), 5 PD (19%). Die mediane Zeit bis zur Progression war 5 Monate zum Zeitpunkt der letzten Auswertung.

Die Hauptnebenwirkung war Myelosuppression, 4 Patienten zeigten Myelosuppression vom WHO Grad 3, 1 Patient WHO Grad 4. Übelkeit und Erbrechen vom WHO Grad 2 traten bei 11 Patienten auf. Es wurde keine Alopezie, Mukositis oder gastrointestinale Nebenwirkungen > WHO Grad 1 beobachtet.

Beurteilung der Studie:

Die Studie zeigt nicht nur bezüglich der Histologie ein heterogenes Patientengut, sondern auch bezüglich der Therapie. Es bleibt unklar, welche Patienten warum zusätzlich Mitoxantron erhielten. Aussagen zu Überlebenszeiten fehlen leider ganz.

Angaben über die Existenz eines Studienprotokolles mit Ethikvotum und Patienteneinverständniserklärung liegen nicht vor. Die vielen Unklarheiten bezüglich des eigentlich verabreichten Therapieschemas lassen vermuten, dass es sich um eine retrospektive Zusammenstellung handelt.

• **Bendamustin+Etoposid:**

Eine weitere, von Ruffert aus Jena als Abstract publizierte Studie (67) beschreibt die Kombination von Bendamustin mit Etoposid bei 38 Patienten mit niedrig malignen NHL (n=22) und CLL (n=16). Das mittlere Alter war 64,2 Jahre (Range 46-85), 12 Patienten waren vorbehandelt.

Dosierung:

Bendamustin 100 mg/m ²	Tag 1	} Wiederholung alle 3 Wochen
Etoposid oral 50 mg	an Tag 1-5	

Ergebnisse: 32 von 33 auswertbaren Patienten sprachen auf die Therapie an, 67% zeigten eine CR und 30% eine PR. 1 Patient zeigte Krankheitsprogression unter der Therapie.

Die mittlere Remissionsdauer lag bei 15,2+ Monate für Patienten mit CR und 15,1+ Monate für Patienten mit PR.

Die Nebenwirkungen waren hauptsächlich hämatologisch, wobei nur 1 Patient eine Hämatotoxizität Grad 3 erlitt. Gastrointestinale Toxizität Grad 1-2 trat bei 4 Patienten auf.

Beurteilung der Studie:

Auch diese in der ehemaligen DDR durchgeführte Studie ist heterogen: es wurden unvorbehandelte und vorbehandelte Patienten rekrutiert und die Histologie war unterschiedlich, so wurden sowohl Patienten mit CLL als auch mit niedrig-malignem NHL in der Studie behandelt. Die Beurteilung der Daten ist daher schwierig. Angaben zur Einhaltung der GCP-Kriterien sind nicht vorhanden, es liegt daher nahe, dass diese zum damaligen Zeitpunkt nicht eingehalten wurden.

• **Bendamustin+Dexamethason+Idarubicin:**

Eine Arbeitsgruppe der Universitätsklinik Rostock (48) untersuchte die Kombination von Bendamustin, Dexamethason und Idarubicin an einem kleinem Kollektiv von 14 Patienten mit refraktärem, multipel vorbehandelten NHL (n=9: 4 CB-CC, 3 Immunozytome, 1 MALT-Lymphom) oder CLL (n=5; bei 2 Patienten Transformation in ein aggressives Lymphom).

Das mediane Alter lag bei 65 Jahren (Range 52-73 Jahre), die mediane Zahl der chemotherapeutischen Vorbehandlung lag bei 3.

Das Therapieschema war wie folgt:

Bendamustin	70 mg/m ² Tag 1-3	}	Wiederholung alle 3 Wochen
Idarubicin	6 mg/m ² Tag 1-2		
Dexamethason	8-8-4 mg/m ² oral Tag 1-4		

Ergebnisse: 4 von 14 Patienten zeigten eine komplette Remission (CR), 7 Patienten eine partielle Remission (PR), 3 Patienten zeigten eine

Krankheitsstabilisierung (SD). Die mediane Remissionsdauer war 7 Monate. Die Hauptnebenwirkungen waren Leukozytopenie (WHO Grad 4 in 13 von 58 Therapiezyklen), Thrombozytopenie (Grad 4 in 11 von 58 Zyklen) und Infektionen (WHO Grad 2-3 bzw. 4 in 12 bzw. 2 von 58 Zyklen).

Beurteilung der Studie:

Dies ist eine zeitlich aktuellere Studie aus den neuen Bundesländern. Die kleine Patientenzahl (n=14) lässt jedoch keine abschliessende Bewertung des Stellenwertes dieser Kombination zu. Das Schema ist bei stark vorbehandelten Patienten aktiv, jedoch müsste ein grösseres Patientenkollektiv für weitere Aussagen untersucht werden.

Kombination mit Antikörpern

Neuere Studien prüften die Kombination von Bendamustin mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab. Bereits in-vitro konnte nachgewiesen werden, daß Bendamustin und Rituximab synergistisch wirken (16). Zu dieser Kombination sind bisher 3 Studien publiziert.

• **Bendamustin+Fludarabin+Rituximab:**

Eine vom Klinikum Siloah in Hannover geleitete, multizentrische Studie untersuchte die Kombination aus Bendamustin, Fludarabin und Rituximab bei 24 Patienten mit rezidiertem niedrig malignen NHL (46). Die histologischen Subtypen der 18 auswertbaren Patienten waren: follikuläres Lymphom (n=7), Morbus Waldenström (n=5), Mantelzell-Lymphom (n=2), Immunozytom (n=2) und CLL (n=2). Das mediane Alter lag bei 59 Jahren (Range 39-74 Jahre), die mediane Zahl der Vortherapien lag bei 2,5.

Das Schema wurde in folgender Dosierung verabreicht:

Bendamustin	50 mg/m ² Tag 1-3	} Wiederholung ab Tag 57 alle 4 Wochen
Fludarabin	25 mg/m ² Tag 1-3	
Rituximab	375 mg/m ² Tag 8,15,22,29.	

Ergebnisse: 4 von 18 Patienten erreichten eine komplette Remission (CR), 10 Patienten eine partielle Remission (PR), das Gesamtansprechen lag damit bei 78%. Die mediane Remissionsdauer war 7 Monate (Range 3 bis 16+ Monate). Die Nebenwirkungen waren hauptsächlich hämatologisch, WHO Grad 3-4 Leukozytopenie trat bei 13 von 39 Zyklen auf, Grad 3-4 Thrombozytopenie bei 5 von 39 Zyklen. Es trat keine nicht-hämatologische Toxizität > WHO Grad 1-2 auf.

Beurteilung der Studie:

Die Patientenzahl ist relativ klein (n=18 auswertbare Patienten) das Schema ist sehr effektiv auch bei stark vorbehandelten Patienten, die Toxizität ist hauptsächlich hämatologisch. Der Nutzen des zusätzlichen Purinanalogs Fludarabin ist fragwürdig. In dieser erst kürzlich publizierten Studie wurden die GCP-Richtlinien eingehalten, es lag ein Studienprotokoll mit Ethikvotum und Patienteneinverständniserklärung vor.

• **Bendamustin+Mitoxantron+Rituximab:**

Weide und Kollegen aus Koblenz publizierten Daten zur Kombination Bendamustin, Mitoxantron und Rituximab (79). Es wurden 42 Patienten mit indolenten NHL (n=25), CLL (n=12), Prolymphozytenleukämie (n=1) und sekundär aggressivem NHL (n=4) mit der Kombination behandelt. Das mediane Alter lag bei 67 Jahren (Range 36-82 Jahre), die mediane Anzahl der Vortherapien lag bei 2 (zum Teil hatten die Patienten bis zu 7 Vortherapien).

Das Therapieschema war wie folgt:

Bendamustin	80 mg/m ² Tag 1-3 (NHL)	}	Wiederholung ab Tag 36
	80 mg/m ² Tag 1+2 (CLL)		
Mitoxantron	10 mg/m ² Tag1		
Rituximab	375 mg/m ² Woche 2, 3, 4, 5.		

Ergebnisse: 41 von 42 Patienten (98%) sprachen auf die Therapie an, davon zeigten 19 Patienten eine komplette Remission (CR) und 22 Patienten eine partielle Remission (PR). Die mediane Zeit bis zur Progression war 26 Monate

(Range 1-36 Monate). Eine reversible, symptomatische hämatologische Toxizität trat bei 6 von 42 Patienten auf, eine nicht symptomatische WHO Grad 3-4 Hämatotoxizität bei 18 von 42 Patienten. Es gab keine schweren nicht-hämatologischen Toxizitäten.

Beurteilung der Studie:

Diese Daten neueren Datums belegen die hohe Aktivität bei guter Verträglichkeit der Kombination von Bendamustin mit einem monoklonalen Antikörper an einer grösseren Patientenzahl nach GCP-Richtlinien. Der Nutzen der Zugabe eines weiteren Zytostatikums, hier das Mitoxantron, ist nicht durch Studien belegt. Bei über 50% der Patienten trat eine hämatologische Grad 3-4 Toxizität auf, die hier aber ohne klinische Symptome blieb. Der Beitrag des Mitoxantrons zur Effektivität und Toxizität müsste in einer randomisierten Studie überprüft werden.

• **Bendamustin+Rituximab**

In einer eigenen Studie in Frankfurt untersuchten wir die Wirksamkeit der Kombination von Bendamustin mit Rituximab bei 60 Patienten mit follikulärem Lymphom (n=21), Mantelzell-Lymphom (n=16), Immunozytom (n=17) und Marginalzonen-Lymphom (n=62) (68, 45). Alle bisher auswertbaren Patienten waren chemotherapeutisch vorbehandelt, 8 Patienten hatten 3 Vortherapien, weitere 11 Patienten hatten 2 Vortherapien und 37 Patienten hatten 1 Vortherapie. Das mediane Alter der Patienten war 64 Jahre.

Das Therapieschema wurde wie folgt verabreicht:

Bendamustin	90 mg/m ² Tag 2+3 (4 Zyklen)	} Wiederholung alle 4 Wochen
Rituximab	375 mg/m ² Tag 1 (6 Zyklen).	

Ergebnisse: 43 von 47 auswertbaren Patienten sprachen auf die Therapie an (91%), 31 Patienten (66%) zeigten eine komplette Remission (CR), 12 Patienten (26%) eine partielle Remission (PR). Das progressionsfreie Überleben beträgt 23 Monate. Es traten kaum Nebenwirkungen auf,

Leukozytopenie vom WHO Grad 3-4 trat in 15% der Zyklen auf, Neutropenie in 16%, Anämie in 0% und Thrombozytopenie in 4% der Zyklen. Nicht-hämatologische Toxizität trat nur im Schweregrad Grad 1-2 auf.

Beurteilung der Studie:

Die Remissionsrate in dieser streng nach GCP-Richtlinien durchgeführten Studie ist vergleichbar mit den Studien der Kombinationen Bendamustin + Fludarabin bzw. Mitoxantron + Rituximab. Auffallend ist die sehr gute Verträglichkeit. Der Nutzen der zusätzlichen Gabe von Mitoxantron oder Fludarabin, wie in den anderen Studien durchgeführt, wird durch diese Daten in Frage gestellt, weil Bendamustin Monotherapie + Rituximab vergleichbare Ergebnisse zu bringen scheint. Eine Prüfung dieser Daten in einer randomisierten Studie erscheint sinnvoll.

Tabelle 4: klinische Wirksamkeit von Bendamustin Kombinationstherapie bei rezidivierter NHL

Dosierung	Patienten- zahl (n)	Remissions- rate	Remissionsdauer /Überleben(Monate)	Haupt- toxizitäten	Literatur
<u>Bendamustin</u> 60 mg/m ² Tag 1-5 + <u>Vincristin</u> 1,4 mg/m ² Tag 1, + <u>Prednisolon</u> 100 mg/m ² Tag 1-5, q3w	31	28/31 Pat. (90,3%)	CR:12,4* PR:9,8* 68%***	Granulozytopenie, Übelkeit/Erbrechen, Exanthem	65
<u>Bendamustin</u> 50-60 mg/m ² Tag 1-5, + <u>Vincristin</u> 2 mg Tag 1, + <u>Prednisolon</u> 100 mg/m ² Tag 1-5, q4w	22	19/22 Pat.	16,1*	Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Neurotoxizität	42
<u>Bendamustin</u> 100 mg/m ² Tag 1-3 + <u>Mitoxantron</u> 6 mg/m ² Tag 1+2, q4w	31	16/27 Pat. (59%)	5* k.A.**	Myelosuppress-ion, Übelkeit/ Erbrechen	26
<u>Bendamustin</u> 100 mg/m ² Tag 1 + <u>Etoposid p.o.</u> 50 mg Tag 1-5, q3w	38	32/33 Pat. (97%)	CR: 15,2* PR: 15,1* k.A.**	Hämatotoxizität, gastrointestinal	67
<u>Bendamustin</u> 70 mg/m ² Tag 1-3 + <u>Idarubicin</u> 6 mg/m ² Tag 1-2, + <u>Dexamethason</u> 8-8-4 mg/m ² Tag 1-4, q3w	14	11/14 Pat.	7* k.A.**	Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Infektion	47

* Remissionsdauer, ** Gesamtüberleben, *** Überlebenswahrscheinlichkeit nach 2 Jahren

Fortsetzung Tabelle 4: klinische Wirksamkeit von Bendamustin Kombinationstherapie bei rezidivierter NHL

Dosierung	Patienten- zahl (n)	Remissions- rate	Remissionsdauer /Überleben(Monate)	Haupt- toxizitäten	Literatur
<u>Bendamustin</u> 50 mg/m ² Tag 1-3 + <u>Fludarabin</u> 25 mg/m ² Tag 1-3, + <u>Rituximab</u> 375 mg/m ² Tag 8,15,22,29	24	14/18 Pat. (78%) (18 auswertbar)	7+* k.A.**	Leukozytopenie, Thrombozytopenie	46
<u>Bendamustin</u> 80-90 mg/m ² Tag 1-(2)3 + <u>Mitoxantron</u> 10 mg/m ² Tag 1, + <u>Rituximab</u> 375 mg/m ² Tag 8,15,22,29	42	41/42 Pat. (98%)	TTP: 26 k.A.**	Hämatologische Toxizität	79
<u>Bendamustin</u> 90 mg/m ² Tag 2+3 (x4) + <u>Rituximab</u> 375 mg/m ² Tag 1 (x6), q4w	24	17/18 Pat. (94%)	23 k.A.**	selten: Granulozytopenie	68, 45

* Remissionsdauer, ** Gesamtüberleben

Bendamustin 1st line Kombinationstherapie bei NHL

• BOP versus COP

COP ist eine weit verbreitete und etablierte Therapie bei niedrig malignen Lymphomen, daher wurde in diesem Schema Cyclophosphamid gegen Bendamustin ausgetauscht. Die Ostdeutsche Studiengruppe führte unter der Leitung von Herold aus Erfurt eine multizentrische, randomisierte Phase III Studie bei 162 unvorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem behandlungsbedürftigen follikulären Lymphom, Immunozytom und Mantelzell-Lymphom im Stadium III-IV durch (33). Das mediane Alter der Patienten lag bei 59 Jahren.

Die beiden zu vergleichenden Schemata wurden wie folgt verabreicht:

C: Cyclophosphamid	400 mg/m ²	Tag 1-5	} Wiederholung alle 3 Wochen, 8 Zyklen
O: Vincristin	2mg	Tag 1	
P: Prednisolon	100 mg/m ²	Tag 1-5	

B: Bendamustin	60 mg/m ²	Tag 1-5	} Wiederholung alle 3 Wochen, 8 Zyklen
O: Vincristin	2mg	Tag 1	
P: Prednisolon	100 mg/m ²	Tag 1-5	

Anschliessend wurde noch randomisiert zwischen einer Interferon Erhaltungstherapie oder Beobachtung.

Ergebnisse: Die Gesamtansprechrate war in beiden Armen vergleichbar mit 66% (BOP) versus 76% (COP), komplette Remissionen (CR) traten bei 22% (BOP) versus 20% (COP) auf, partielle Remissionen (PR) traten bei 44% (BOP) versus 56% (COP) auf. Die mediane Zeit bis zur Progression lag bei den Patienten, die ein Therapieansprechen (CR+PR) zeigten, bei 84 Monaten (BOP) versus 28 Monaten (COP). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,0369$). Das Gesamtüberleben war im median mit 76 Monaten (BOP) versus 54 Monaten (COP) zwar länger im BOP-Arm, dieser Unterschied war aber nicht statistisch signifikant. Das 5-Jahres-Überleben ist mit 61% (BOP) versus 46% (COP) ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich.

Bei den Nebenwirkungen ist das BOP-Schema dem COP-Schema signifikant überlegen bezüglich Leukozytopenie Grad 3-4 ($p=0,001$) und Alopezie ($p<0,0001$). Es traten signifikant mehr allergische Hautreaktionen vom WHO Grad 2 im BOP-Arm auf ($p=0,02$).

Beurteilung der Studie:

Dies ist die einzige nach GCP-Richtlinien durchgeführte randomisierte Phase III Studie mit Bendamustin in der Indikation der indolenten Non-Hodgkin Lymphome. Das Bendamustin-haltige Schema ist dem Vergleichsarm signifikant Überlegen in Bezug auf die Parameter Zeit bis zur Progression für Therapieansprecher, Leukozytopenie und Alopezie. Allerdings zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben. Inwieweit der Vergleichsarm als Standard bezeichnet werden kann, ist fraglich, denn man muss bedenken, daß die Studie im Jahr 1993 begonnen wurde. Heutzutage gilt das CHOP-Schema (zusätzlich zum COP ein Anthrazyklin) weltweit als Standard.

Tabelle 5: 1st line Kombinationstherapie mit Bendamustin bei NHL

	BOP	COP	Signifikanz
CR+PR	66%	76%	nein
CR	22%	20%	nein
PR	44%	56%	nein
TTP nach CR/PR	84 Monate	28 Monate	ja ($p=0,0369$)
Med. Überleben	76 Monate	54 Monate	nein
5-Jahres Überleben	61%	46%	nein
Toxizität	↑ allergische Hautreaktionen	↑ Leukozytopenie ↑ Alopezie	ja

TTP: Zeit bis zur Progression (time to progression)

Bendamustin bei aggressiven NHL

Bendamustin 2^{nd+} line Monotherapie bei aggressiven NHL

- **Bendamustin 120 mg/m² Tag 1+2**

Eine aus Frankfurt publizierte multizentrische Studie untersuchte die Wirksamkeit einer Bendamustin Monotherapie bei 18 Patienten mit aggressivem Lymphom (80).

Das mediane Alter der Patienten lag bei 66 Jahren (Range 38-84 Jahre), alle Patienten hatten ein Rezidiv oder waren refraktär auf die vorausgegangene Behandlung.

Das Behandlungsschema war wie folgt:

Bendamustin 120 mg/m² Tag 1+2 Wiederholung alle 3 Wochen.

Ergebnisse: 18 von 21 Patienten waren für das Therapieansprechen auswertbar. 8 von 18 Patienten (44%) sprachen auf die Therapie an, davon hatten 3 eine komplette Remission (CR) und 5 eine partielle Remission (PR), 10 Patienten (56%) waren unter der Therapie progredient. Die Dauer des Therapieansprechens lag bei Patienten mit CR bei 6, 8+ und 27+ Monaten, bei Patienten mit PR bei 2 (3x), 3 und 10 Monaten.

Die Toxizität war gering, bei 8-13% aller Zyklen trat hämatologische Toxizität vom WHO Grad 3-4 auf, Alopezie Grad 2-3 trat bei 8,4% der Zyklen auf, Übelkeit und Erbrechen WHO Grad 1-2 bei 38,3% der Zyklen, Grad 3 bei 1,7 % der Zyklen.

Beurteilung der Studie:

Dieses ist die erste neuere Phase-II Studie, die die Monoaktivität von Bendamustin bei aggressiven Lymphomen nach aktuellen Auswertungs- und Klassifikationskriterien nachweist.

Bendamustin 2nd+ line Kombinationstherapie bei aggressiven NHL

• Bendamustin+Methotrexat+Mitoxantron+Prednisolon (BMMP)

Eine unter der Leitung der Universitätsklinik Magdeburg publizierte multizentrische Studie stellte die Daten von 23 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem aggressiven Lymphom dar (41).

Das mittlere Alter der Patienten lag bei 60,1 Jahren (Range 20-80 Jahre), nur 1 Patient war jünger als 50 Jahre. Alle Patienten hatten mindestens eine Vortherapie erhalten. Die Klassifizierung der Lymphome erfolgte gemäß der alten Kiel-Klassifikation.

Das Behandlungsschema war wie folgt:

Bendamustin	60 mg/m ² Tag 1-3	} Wiederholung alle 4 Wochen
Mitoxantron	12 mg/m ² Tag1	
Methotrexat	30 mg/m ² Tag 3	
Prednisolon	60 mg/m ² Tag 1-5.	

Ergebnisse: 3 von 23 Patienten erreichten eine komplette Remission (CR), 8 Patienten eine partielle Remission (PR), 1 Patient zeigte eine Krankheitsstabilisierung (SD) und 11 Patienten zeigten ein Fortschreiten der Erkrankung (PR). Die mittlere progressionsfreie Zeit lag bei 10,8 Monaten.

Die Toxizität war hauptsächlich hämatologischer Art, Leukozytopenie WHO Grad 3-4 trat in 25 von 72 verabreichten Therapiezyklen auf, Thrombozytopenie WHO Grad 3-4 in 13 Therapiezyklen.

Aufgrund von schwerer Myelotoxizität wurde die ursprünglich geplante Bendamustindosis von 60 mg/m² Tag 1-5 auf 50 mg/m² Tag 1-3 reduziert.

Beurteilung der Studie:

Die mit dieser Bendamustinhaltigen Polychemotherapie erreichten Remissionen und Nebenwirkungen bei diesem prognostisch schlechten Patientenkollektiv sind vergleichbar mit denen anderer publizierter Studien. Die Patientenzahl ist relativ klein, es liegen aus dieser Studiengruppe bisher keine weiteren publizierten Ergebnisse in dieser Indikation vor.

Tabelle 6: Bendamustin bei aggressiven Lymphomen

Dosierung	Patienten- zahl (n)	Remissions- rate	Remissionsdauer /Überleben (Monate)	Haupttoxizitäten	Literatur
<u>Bendamustin</u> 120 mg/m ² Tag 1+2, q3W	21	8/18 Pat. (44%) (18 auswertbar)	CR:6-27* PR:2-10* k.A.**	Moderate Hämatotoxizität, Übelkeit/Er- brechen	80
<u>Bendamustin</u> 60 mg/m ² Tag 1-3, + <u>Mitoxantron</u> 12 mg/ m ² Tag 1, + <u>Methotrexat</u> 30 mg/m ² Tag 3 + <u>Prednisolon</u> 60 mg/m ² Tag 1-5, q4w	23	11/23 Pat.	k.A.* k.A.**	Leukozytopenie, Thrombozytopenie	41

* Remissionsdauer, ** Gesamtüberleben

k.A.: keine Angabe

4.5.2. Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Inzidenz

Die CLL ist die häufigste Form der Leukämien in den westlichen Ländern. Es handelt sich um eine Erkrankung des höheren Lebensalters, das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung beträgt 55 Jahre (44).

Klassifikation

Es gibt zwei Stadieneinteilungen, nach Rai und nach Binet, die beide anerkannt sind, um prognostische Subgruppen für die CLL zu differenzieren. Die Stadieneinteilung nach Rai (1975) war die erste allgemein akzeptierte und wird heute zumeist in den USA angewandt, während die Einteilung nach Binet aus dem Jahre 1981 vermehrt in Europa Anwendung gefunden hat.

Ein Unterschied zwischen beiden Einteilungen ist, daß die Einteilung nach Binet nicht die Patienten der Gruppe 0 nach Rai erfaßt. Beide Systeme stimmen hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz gut überein, was in mehreren Studien überprüft wurde.

Tabelle 7: Stadieneinteilungen nach Rai und Binet

Stadium	Parameter	Medianes Überleben (Jahre)
Rai 0	Lymphozytose und Knochenmarkinfiltration	> 12,5
Rai I	Lymphozytose und Lymphome	8,5
Rai II	Lymphozytose und Hepato- und/oder Splenomegalie	6
Rai III	Lymphozytose und Anämie < 11 g/dl	1,5
Rai IV	Lymphozytose und Thrombozytopenie < 100 x 10 ⁹ /l	1,5
Binet A	Hb > 10 g/dl, Thrombozyten > 100 x 10 ⁹ /l, < 3 befallene Lymphknotenregionen	> 10
Binet B	Hb > 10 g/dl, Thrombozyten > 100 x 10 ⁹ /l, > 3 befallene Lymphknotenregionen	7
Binet C	Hb < 10 g/dl, und/oder Thrombozyten < 100 x 10 ⁹ /l, > 3 befallene Lymphknotenregionen	2

Stadieneinteilungen stellen eine Möglichkeit dar, das Ausmaß der Erkrankung und die Tumorlast zu beschreiben, aber sie vermögen nicht, den Verlauf der Erkrankung vorherzusagen. Bei der Mehrheit der Patienten im Stadium Rai 0 oder Binet A nimmt die CLL einen langsamen indolenten Verlauf mit medianen Überlebenszeiten von über 10 Jahren und einer beschwerdefreien und therapiefreien Zeit von 10 Jahren. Ein Teil dieser Patienten kann in das Stadium „smoldering CLL“ eingestuft werden, die sogar ein ähnliches Überleben haben wie eine Vergleichskontrollgruppe der Normalbevölkerung. Die Patienten im Stadium Binet A können unterteilt werden in das Stadium Binet A' mit einem Hb von mindestens 12 g/dl und einer Lymphozytose von unter $30 \times 10^9/l$, während das Stadium Binet A'' durch einen Hb unter 12 g/dl und einer Lymphozytose von über $30 \times 10^9/l$ charakterisiert wird. Die 10-Jahresüberlebensrate ist für Binet A' signifikant länger als für Binet A''-Patienten und einer gleichen Lebenserwartung wie eine alters- und geschlechtsadaptierte Kontrollgruppe.

Pathophysiologie

CLL-Lymphozyten sind in 95% der Fälle monoklonale B-Zellen, die immuninkompetent sind und sich durch eine niedrige Proliferationsrate mit einer verlängerten Überlebenszeit auszeichnen. Sie befinden sich zumeist in der G0- oder G1-Phase. Vom Reifungsgrad sind die CLL-Zellen zwischen den Prä-B-Zellen und den reifen B-Zellen einzuordnen. Sie erscheinen im peripheren Blutaussstrich morphologisch wie reife Lymphozyten. Die Akkumulation von diesen Zellen im Knochenmark, peripheren Blut und in lymphatischen Organen ist für die CLL charakteristisch. Die Verdrängung der normalen Hämatopoese im Knochenmark führt im Verlauf der Erkrankung zu einer Knochenmarkinsuffizienz mit zunehmender Anämie, Thrombozytopenie und auch Neutropenie. Ein Antikörpermangelsyndrom, das bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung beobachtet wird, stellt neben der Neutropenie den hauptsächlichen Grund für die erhöhte Infektanfälligkeit mit häufig tödlich verlaufenden Infektionen dar.

Klinische Symptomatik

Wie viele andere maligne Erkrankungen kann auch die CLL mit einem weiten Spektrum von Symptomen, Auffälligkeiten bei der körperlichen Untersuchung und pathologischen Laborwerten zum Zeitpunkt der Diagnose einhergehen. Es ist nicht ungewöhnlich, daß Patienten, bei denen anlässlich einer Routineuntersuchung eine Lymphozytose und nachfolgend eine CLL festgestellt wird, keine Krankheitssymptome verspüren. Dagegen gibt es auch Patienten, bei denen sich die Erkrankung mit der für Lymphome typischen B-Symptomatik, wie extensivem Nachtschweiß, Fieber ungeklärter Ätiologie, Gewichtsverlust sowie erhöhter Infektanfälligkeit und Leistungsknick bemerkbar macht. Die Mehrheit der Patienten jedoch bemerkt Schwellungen von Lymphknoten, zumeist in der Halsregion oder supraklavikulär, aber auch in allen anderen Körperregionen. Diese Lymphknotenvergrößerungen, die fast immer schmerzlos und zeitweise auch spontan rückläufig sind, führen die Patienten dann in der Regel zum Arzt. Andere Anlässe, die die Patienten zum Arztbesuch veranlassen, sind immer wiederkehrende Infektionen, Herpes Zoster Infektionen, Autoimmunkomplikationen wie die AIHA oder die Immunthrombozytopenie, gelegentlich aber auch überschießende allergische Reaktionen auf z. B. Insektenstiche. In über der Hälfte der Fälle finden sich bei der körperlichen Untersuchung zunächst lokalisierte vergrößerte Lymphknoten neben einer moderaten Splenomegalie, es kommen aber auch generalisierte und extensive Lymphadenopathien und Splenomegalien vor. In späteren Stadien finden sich Hepatomegalie und Infiltrationen in andere Organgewebe. In den meisten Fällen wird die CLL in frühen Krankheitsstadien diagnostiziert. Das führende Merkmal der CLL im peripheren Blutbild ist die Lymphozytose mit Werten von zumeist über $15 \times 10^9/l$, teilweise aber auch mit Werten weit über $200 \times 10^9/l$. Durch die Akkumulation der Lymphozyten im Knochenmark kommt es mit zunehmendem Krankheitsverlauf zu einer Knochenmarkinsuffizienz mit Anämie, Thrombozytopenie und auch Neutropenie. Eine Knochenmarkbiopsie mit Gewinnung der Knochenmarkzytologie und -histologie sollte vor einer initialen Therapie durchgeführt werden. Diese wird zwar nicht zur Sicherung der Diagnose benötigt, kann aber neben der Beurteilung des Therapieerfolges

und des Verlaufs der Erkrankung auch für die Einschätzung der Prognose wertvolle Information liefern. Eine noduläre Infiltration des Knochenmarks durch die CLL geht mit einer besseren Prognose einher als eine diffuse CLL-Infiltration.

Therapie

Bisher gibt es keine kurative Therapie.

Durch Behandlung mit den Alkylanzien Chlorambucil und Cyclophosphamid mit oder ohne Kortikosteroide und radiologischen Maßnahmen kann bei ca. 80 % der Patienten eine Besserung der Symptome erreicht werden. Eine Verbesserung der Knochenmarkfunktion gelingt aber nur bei 60 % der Patienten. Knochenmarkinsuffizienz und Immundefekt erfordern häufig supportive Maßnahmen wie Blutzellersatz, Antibiotikagabe und Immunglobulinsubstitution. Übereinstimmung besteht darin, daß Patienten im Stadium A, außer bei high risk Kriterien keiner Therapie bedürfen, Patienten im Stadium B meist dann, wenn die Krankheit symptomatisch ist. Patienten im Stadium C werden dagegen regelmäßig behandelt. Lange Zeit war die Behandlung mit Chlorambucil, mit oder ohne Kortikosteroide, der einzige Therapiestandard. Inzwischen gibt es einige neue Substanzen, wie die Purinanaloga und monoklonale Antikörper, die eine Verbesserung der Prognose bringen könnten. Auch mit Bendamustin wurden Studien durchgeführt, die Ergebnisse sollen im Folgenden dargestellt werden.

Bendamustin 1st line Monotherapie bei der CLL:

- **Bendamustin 25mg/Tag**

Die ersten publizierten Ergebnisse der Erfurter Arbeitsgruppe von Anger et al. (4) verglichen die Wirksamkeit einer Erstlinientherapie von Bendamustin (n = 39) mit der von Cyclophosphamid (n = 31) bei insgesamt 70 Patienten mit CLL. Cyclophosphamid wurde mit 25 mg/kg Körpergewicht mit einem Abstand von 8 bis 10 Tagen bis zu einer Gesamtdosis von 8 g oder weniger dosiert, wenn

vorher bereits eine zufriedenstellende Wirkung erzielt wurde; danach erfolgte eine Langzeitbehandlung mit individueller Dosierung.

Die Behandlung mit Bendamustin erfolgte initial über 14 Tage (25 mg/Tag).

Anschließend wurde Bendamustin über weitere 14 Tage in 2-tägigem Abstand gegeben; danach folgte eine individuelle Langzeittherapie, empfohlen wurden etwa 25 bis 50 mg Bendamustin pro Woche.

Wenn nach 4 Wochen kein Effekt erzielt wurde, sollten die Patienten „gekreuzt“ mit der jeweils anderen Therapie behandelt werden.

Bei den Patienten mußte eine Behandlungsindikation vorliegen, weitere Einschlusskriterien sind nicht bekannt.

Die Studienergebnisse belegen bezüglich der Remissionen einen signifikanten Vorteil für die Bendamustin-Gruppe gegenüber der Cyclophosphamid-Gruppe. Im Bendamustin-Arm erreichten 32 von 39 Patienten eine Remission, während nur 10 von 21 Patienten im Cyclophosphamid-Arm auf die Therapie ansprachen. Bei den kompletten Remissionen war das Verhältnis Bendamustin zu Cyclophosphamid 11 zu 1 Patienten.

Bei den Patienten, die nicht auf Cyclophosphamid ansprachen, konnte bei 4 Patienten dann mit Bendamustin noch eine Remission erreicht werden.

Leider liegen keine Daten zur Toxizität und zu Überlebenszeiten vor.

Beurteilung der Studie:

Diese Studie wurde zu einer Zeit durchgeführt, in der es noch keine Richtlinien nach „good clinical practice“ (GCP) gab und auch die Kriterien zur Remissionsbeurteilung waren nicht einheitlich festgelegt. Die kleine Patientenzahl sowie die fehlenden Daten zu Patientencharakteristika und Ergebnisse in Bezug auf Nebenwirkungen und Überleben, lassen einen Vergleich mit Studien, die nach heutigen, strengen Kriterien durchgeführt werden, nicht zu. Dennoch sind diese Ergebnisse ein erster wichtiger Hinweis zur hohen Aktivität von Bendamustin bei der CLL.

Bendamustin Monotherapie bei unvorbehandelten (1st line) und rezidierten Patienten mit CLL:

- **Bendamustin 50-60 mg/m² Tag 1-5**

Eine Studie zur Monotherapie mit Bendamustin bei der CLL sowohl bei Chemotherapie-naiven, als auch bei vorbehandelten Patienten wurde von R. Kath aus Jena durchgeführt (43).

Die Patienten wurden bezüglich der Dosierung in zwei Gruppen unterteilt: Patienten bis zu 70 Jahren erhielten Bendamustin 60 mg/m² an den Tagen 1-5, Patienten über 70 Jahre erhielten Bendamustin 50 mg/m² an den Tagen 1-5; die Therapie wurde alle 29 Tage bis zum Erreichen des bestmöglichen Therapieansprechens wiederholt. Das Therapieansprechen wurde gemäss der aktuellen NCI Kriterien evaluiert.

Alle Patienten hatten eine CLL im Stadium Rai III bis IV, das mediane Alter lag bei 62 Jahren, 13 Patienten waren nicht vorbehandelt, 10 Patienten hatten bereits eine oder mehr Chemotherapien erhalten.

Ergebnisse: insgesamt waren 20 Patienten für das Therapieansprechen auswertbar. 15 Patienten sprachen auf die Therapie an, 6 davon zeigten eine komplette Remission (CR). Bei 5 von 20 Patienten konnte eine Krankheitsstabilisierung erreicht werden (SD). Die mediane Überlebenszeit betrug 13,6 Monate.

Die Nebenwirkungen waren relativ stark ausgeprägt. Bei 51% der Zyklen kam es zu einer WHO Grad III bis IV Leukozytopenie, 3 Patienten verstarben an Sepsis in der myelosuppressiven Phase. Bei 4 Patienten traten allergische Hautreaktionen auf, ein Patient zeigte einen Bronchospasmus.

Bewertung der Studie:

Diese Studie untersucht ein relativ heterogenes Patientenkollektiv, da sowohl vorbehandelte, als auch nicht vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden. Die Dosierung scheint mit einer Gesamtdosis pro Zyklus von 250 mg/m² bis 300 mg/m² zu hoch zu sein, denn die Hämatotoxizität war beachtlich und führte zu 3

therapieassoziierten Todesfällen. Diese Studie wurde nach GCP-Richtlinien durchgeführt.

Bendamustin Monotherapie bei rezidivierten und/oder refraktären Patienten mit CLL:

- **Bendamustin 100 mg/m² Tag 1+2**

M. Aivado aus Düsseldorf behandelte 23 Patienten mit Bendamustin Monotherapie (2).

Die Patienten hatten fast alle eine vorbehandelte, rezidierte oder refraktäre CLL im Stadium Rai III oder IV. Das mediane Alter der Patienten war 69 Jahre, der mediane Karnofsky Index lag bei 80% und die mediane Zeit seit der Diagnosestellung betrug 101 Monate. Neun Patienten hatten bereits Autoimmunphänomene in der Vorgeschichte (3 x idiopathische thrombozytopenische Purpura, 5 x autoimmunhämolytische Anämie, 1 x pure red cell Aplasie). Die Patienten hatten im Median 2 Vorbehandlungen erhalten, 5 Patienten waren refraktär gegenüber einer Fludarabin-Vorbehandlung.

Dosierung:

Bendamustin 100 mg/m² Tag 1+2 Wiederholung alle 4 Wochen.

Die Behandlung wurde bis zum Erreichen einer Remission oder maximal 6 mal wiederholt.

Ergebnisse: 21 von 23 Patienten waren auswertbar zur Remissionsbeurteilung, die nach den NCI Remissionskriterien erfolgte, jedoch ohne Erhebung des Knochenmarkstatus.

6 von 21 Patienten zeigten eine komplette hämatologische Remission (CR), 8 von 21 eine partielle hämatologische Remission (PR), bei 4 Patienten war der Krankheitsverlauf stabil (SD), während bei 3 Patienten die Erkrankung fortschreitete (PD). Die mediane Zeit bis zum Therapieversagen betrug 6 Monate, 8 Patienten waren nach einer Nachbeobachtung von 19 Monaten immer noch in Remission.

Die Nebenwirkungen der Therapie waren WHO Grad 4 Leukozytopenie bei 4 von 23 Patienten, WHO Grad 4 Thrombozytopenie bei 4 von 23 Patienten, bei 9 musste die Therapie hauptsächlich aufgrund von WHO Grad 2 Thrombozytopenie verschoben werden. Nicht-hämatologische Nebenwirkungen waren selten, 3 von 23 Patienten zeigten WHO-Grad 2 gastrointestinale Toxizität und 1 Patient zeigte WHO Grad 1 Alopezie.

Beurteilung der Studie:

Die Studie wurde nach GCP-Richtlinien durchgeführt. Jedoch wurde bei der Remissionsbeurteilung auf die Bestätigung einer kompletten Remission durch nochmalige Knochenmarkpunktion verzichtet, somit sind die NCI-Remissionskriterien nicht erfüllt. Ein Vergleich der Ergebnisse der Ansprechraten aus anderen Studien ist daher nicht möglich.

In einer neuen Studie zur Erhebung der Wirksamkeit von Bendamustin bei der CLL hat die gleiche Arbeitsgruppe die vollständigen NCI-Remissionskriterien angewandt. Eine erste Zwischenauswertung (29) bestätigt die Ergebnisse der Pilotstudie bezüglich Therapieansprechen und Nebenwirkungsspektrum.

Bisher wurden 25 Patienten mit CLL im Stadium Binet B oder C im Rahmen dieser Untersuchung behandelt. Das mediane Alter betrug 65 Jahre, 9 Patienten waren im Stadium Binet B, 16 Patienten im Stadium Binet C. Alle Patienten hatten mindestens eine Vortherapie erhalten.

Ergebnisse: 56% sprachen auf die Therapie an, 16% (4 von 25 Patienten) zeigten eine komplette Remission, die jedoch zum Zeitpunkt der Publikation des Abstracts noch nicht knochenmarkhistologisch bestätigt war.

Bisher liegen noch keine Angaben bezüglich Zeit bis zur Progression oder Überleben vor.

Beurteilung der Studie:

Dieses sind die ersten publizierten Phase-II Daten, die neuen Remissionskriterien entsprechen. In der ersten Studie der Düsseldorfer

Arbeitsgruppe konnte lediglich die hämatologische Remission erhoben werden. Die ersten, vorläufigen Ergebnisse dieser Nachfolgestudie, die die vollständigen Remissionskriterien berücksichtigt, liegen in Bezug auf die Ansprechraten in einem vergleichbaren Bereich zur Pilotstudie, müssen aber noch bestätigt werden. Die Studie entspricht in allen Kriterien den GCP-Richtlinien.

Bendamustin in Kombination bei rezidierten Patienten mit CLL:

- **Bendamustin+Mitoxantron**

In einer Studie, die in Koblenz von Koeppler initiiert wurde, wurde Bendamustin bei vorbehandelten CLL Patienten mit Mitoxantron kombiniert (50).

Im Rahmen dieser Studie wurden 33 Patienten mit einem medianen Alter von 70 Jahren behandelt, 24 Patienten waren im Stadium Binet C und 30 von 33 Patienten hatten 1 oder mehr Vortherapien erhalten.

Dosierung:

Bendamustin 80-240 mg/m ² verteilt auf 2 bis 3 Tage	} Wiederholung alle 4 Wochen
Mitoxantron 8-10 mg/m ² an Tag 1	

Ergebnisse: die Gesamtansprechrate lag bei 91% (30 von 33 Patienten), 33% zeigten sogar eine komplette Remission (CR). Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 15 Monate und das mediane Überleben 39 Monate.

Die Nebenwirkungen bezogen sich hauptsächlich auf das blutbildende System, eine Neutropenie vom Schweregrad 3-4 trat hauptsächlich im Dosierungsbereich von 140-180 mg/m² Bendamustin Gesamtdosis auf.

Als Dosis für weitere klinische Untersuchungen werden Bendamustin 150 mg/m² verteilt auf 3 Tage zusammen mit 10 mg/m² Mitoxantron an einem Tag empfohlen.

Bewertung der Studie:

Diese Pilotstudie nach GCP- und neuen Remissionskriterien zeigt die ersten Kombinationsergebnisse bei der CLL. Das Therapieansprechen scheint deutlich besser als in der Monotherapie zu sein, und auch die Zahl der kompletten

Remissionen liegt höher. Die Nebenwirkungen scheinen den einer Monotherapie vergleichbar zu sein. Mit 39 Monaten ist das bisherige Gesamtüberleben für ein solches Patientenkollektiv relativ lang. Ein Vergleich wird jedoch erst nach Abschluss der Studien und der Nachbeobachtungszeit endgültig möglich sein.

Tabelle 8: klinische Ergebnisse mit Bendamustin bei der CLL

Dosierung Bendamustin	Patienten- zahl (n)	Remissions- Rate	TTF /Überleben (Monate)	Haupt- toxizitäten	Quelle
25 mg x 14 Tage → 25mg jeden 2. Tag x 7	39	32/39 Pat.	k.A.	k.A.	4
50-60 mg/m ² Tag 1-5, q4w	23	15/20 (20 auswertbar)	13,6 **	Leukopenie, Septikämie	43
100 mg/m ² Tag 1+2, q4w	23	14/21Pat. (21 auswertbar)	6*	Leukopenie, Thrombopenie, gastrointestinal	2
100 mg/m ² Tag 1+2, q4w	25	14/25	k.A.	Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Infektionen	29
80-240 mg/m ² über 3 Tage, + <u>Mitoxantron</u> 8-10 mg/m ² Tag 1, q4w	33	30/33	15 * 39 **	Neutropenie, Infektionen	50

*TTF = time to treatment failure (Zeit bis zum Therapieversagen), **Überleben

k.A.: keine Angaben

4.5.3. Multiples Myelom

Inzidenz

Das multiple Myelom stellt in der Häufigkeit ca. 10% aller malignen hämatologischen Erkrankungen dar. Betroffen sind hauptsächlich ältere Menschen, zwei Drittel der Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 75 Jahre, aber nur 10% der Betroffenen sind jünger als 50 Jahre (14).

Klassifikation

Die Stadieneinteilung erfolgt nach einer Klassifikation von Durie und Salmon aus dem Jahr 1975, die auf röntgenologischen Befunden und Laborbefunden basiert. Man unterscheidet die Stadien I bis III (15).

Pathophysiologie

Das multiple Myelom ist eine Erkrankung des B-Zellsystems. Die maligne Transformation findet extramedullär im Keimfollikel peripherer Lymphknoten in unreifen B-Lymphozyten nach Antigenstimulation statt.

Myelom- und Knochenmarkstromazelle beeinflussen sich stark gegenseitig, was zu einer vermehrten Freisetzung von Zytokinen führt. Folge ist ein starker Anstieg in der Aktivität der Osteoklasten, mit dem eine Steigerung des Knochenabbaus und der charakteristischen myelomspezifischen Knochenläsionen einhergeht. Dies erscheint im konventionellen Röntgenbild wie Ausstanzungen ohne den sonst üblichen osteoplastischen Randsaum.

Klinische Symptomatik

Klinisch ist das multiple Myelom durch Schmerzen, besonders im Bereich der mittleren und unteren Wirbelsäule gekennzeichnet. Dazu kommen Krankheitszeichen wie Leistungsabfall, Müdigkeit und Schwäche, sowie

bakterielle Infektionen. Die myelomspezifischen Knochenschmerzen gehen oft mit durch die Knochenläsionen bedingten Spontanfrakturen einher.

Die Diagnose wird nach folgenden Kriterien gestellt: 1.) 10% Plasmazellen im Knochenmark, 2.) Nachweis monoklonalen Immunglobulins im Serum und/oder Urin, 3.) Nachweis einer oder mehrerer Osteolysen und/oder einer generalisierten Osteoporose.

Das Vorliegen von mindestens zwei dieser Kriterien wird üblicherweise zur Diagnose eines multiplen Myeloms gefordert.

Therapie

Die konventionelle Chemotherapie und die Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation stellen die zwei Behandlungsgrundsätze des multiplen Myeloms dar.

Im Stadium I ohne Symptome ist keine Therapie erforderlich. Je nach Alter der Patienten wird dann die Therapieentscheidung zwischen konventioneller Therapie und Hochdosistherapie getroffen. Die Therapie mit Melphalan und Prednison (MP) gilt seit über 20 Jahren als die Standardtherapie.

Dennoch ist die Therapie bisher nicht kurativ. Trotz großer Fortschritte seit der Einführung der Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation liegt die mediane Überlebenszeit dieser Patienten bei 3 bis 4 Jahren.

Bendamustin Monotherapie bei multiplem Myelom:

- **Bendamustin 25 mg/Tag**

Die Erfurter Arbeitsgruppe von Anger untersuchte bereits vor langer Zeit den Effekt einer Bendamustin Monotherapie beim multiplen Myelom im Vergleich zu einer Cyclophosphamid Therapie (4).

Es wurden 33 Patienten sofort nach Diagnosestellung mit Bendamustin und 24 Patienten mit Cyclophosphamid behandelt.

Cyclophosphamid wurde wie bei der Untersuchung zur CLL mit 25 mg/kg Körpergewicht mit einem Abstand von 8 bis 10 Tagen bis zu einer Gesamtdosis von 8 g oder weniger dosiert, wenn vorher bereits eine zufriedenstellende Wirkung erzielt wurde; danach erfolgte eine Langzeitbehandlung mit individueller Dosierung.

Die Behandlung mit Bendamustin erfolgte auch wie bei der CLL-Studie initial über 14 Tage (25 mg/Tag).

Anschließend wurde Bendamustin über weitere 14 Tage in 2-tägigem Abstand gegeben; danach folgte eine individuelle Langzeittherapie, empfohlen wurden etwa 25 bis 50 mg Bendamustin pro Woche.

Wenn nach 4 Wochen kein Effekt erzielt wurde, sollten die Patienten „gekreuzt“ mit der jeweils anderen Therapie behandelt werden.

Ergebnisse: nach Bendamustin sprachen 24 von 33 Patienten an (73%), während nach Cyclophosphamid 16 von 24 Patienten (67%) ansprachen. Der Unterschied war, nicht zuletzt aufgrund der kleinen Fallzahl, nicht signifikant.

Eine interessante Beobachtung war, daß 4 Patienten, die auf Cyclophosphamid nicht angesprochen hatten, auf eine anschließende Therapie mit Bendamustin ansprachen.

Daten zur Dauer des Therapieansprechens, zum Überleben und zur Verträglichkeit liegen leider nicht vor.

Bewertung der Studie:

Auch wenn über das Therapieansprechen hinaus keine weiteren Daten vorliegen, so gab diese Studie doch den ersten Hinweis auf die fehlende Kreuzresistenz zwischen Bendamustin und Cyclophosphamid. Es liegen keine Angaben über die Einhaltung von GCP-Kriterien vor.

Tabelle 9: Bendamustin Monotherapie beim multiplen Myelom

Dosierung Bendamustin	Patienten- zahl (n)	Remissions- Rate	TTP /Überleben (Monate)	Haupt- toxizitäten	Literatur
25 mg x 14 Tage → 25mg jeden 2. Tag x 7	33	24/33 Pat. (73%)	k.A.	k.A.	4

TTP: Zeit bis zum Therapieversagen (time to progression)

k.A.: keine Angabe

Bendamustin Kombinationstherapie bei multiplem Myelom:

- Bendamustin+Prednisolon (BP) versus Melphalan+Prednisolon (MP)**

K. Blumenstengel führte mit seinen Kollegen aus Jena die erste Studie beim multiplen Myelom mit Bendamustin in Kombination mit Prednisolon, randomisiert verglichen mit Melphalan und Prednisolon durch (8).

Insgesamt wurden 83 unvorbehandelte Patienten in die Studie aufgenommen, das mediane Alter betrug 61,3 Jahre.

Dosierung:

Bendamustin	50 mg/m ²	Tag 1-5	} Wiederholung alle 4 Wochen
Melphalan	7,5 mg/m ²	Tag 1-4	

Jeweils kombiniert mit Prednisolon 100 mg über 5 Tage.

Bei Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Therapie, wurden die Therapiearme gekreuzt.

Ergebnisse: die Gesamtansprechrate betrug 64,3% im Bendamustin-Arm und 70,7% im Melphalan-Arm. 6 von 12 Patienten, die nach Melphalantherapie zur Bendamustintherapie gekreuzt wurden, sprachen noch auf die Therapie an.

Beurteilung der Studie:

Die Ansprechraten in beiden Therapiearmen sind vergleichbar, leider liegen keine Aussagen bezüglich Remissionsdauer, Überleben und Toxizität vor. Auch

hier könnte ein Hinweis sein, daß keine Kreuzresistenz zwischen Bendamustin und Melphalan besteht. Ob die GCP-Richtlinien eingehalten wurden, ist nicht bekannt.

- **Bendamustin+Prednisolon (BP) versus Melphalan+Prednisolon (MP)**

Eine Weiterentwicklung dieser Studie stellte die dann von Pönisch durchgeführte multizentrische Phase III Studie mit 136 Patienten dar, die Bendamustin und Prednisolon mit Melphalan und Prednisolon nach dem Studienendpunkt Zeit bis zur Progression untersuchte (59).

Das mediane Alter der Patienten war 62 Jahre.

Dosierung:

Bendamustin	150 mg/m ²	Tag 1+2	} Wiederholung alle 4 Wochen,
Melphalan	15 mg/m ²	Tag 1	

jeweils kombiniert mit Prednisolon 60 mg/m² über 5 Tage.

Ein Überkreuzen zum anderen Therapiearm war im Falle eines Progresses innerhalb von 3 Monaten vorgesehen.

Ergebnisse: 131 Patienten waren auswertbar. Die Gesamtansprechrate lag bei 75% im Bendamustinarm und bei 70% im Melphalanarm. Bei diesen vergleichbaren Ansprechraten gab es jedoch einen signifikanten Unterschied bei den kompletten Remissionen, denn 32% im Bendamustinarm zeigten im Vergleich zu 13% im Melphalanarm eine CR.

Das maximale Therapieansprechen wurde im Bendamustin-Arm nach median 6,8 Zyklen erreicht, im Melphalanarm nach 8,6 Zyklen, dieser Unterschied war signifikant. Das progressionsfreie Überleben war für Bendamustin mit 14 Monaten verglichen mit 10 Monaten für Melphalan signifikant länger. Es gab keinen Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens.

Die Nebenwirkungen waren fast alle vergleichbar, es traten jedoch unter Bendamustin bei 12% der Patienten eine Grad 3-4 Nausea und Erbrechen auf, diese Nebenwirkung trat unter Melphalan nicht auf.

Bewertung der Studie:

Dies ist die einzig publizierte Phase III Studie nach GCP-Richtlinien zu Bendamustin beim multiplen Myelom mit einer größeren Patientenzahl, die Aussagen auf Signifikanzniveau zulässt. Bendamustin zeigt gegenüber der als Standard bezeichneten Therapie mit Melphalan signifikante Vorteile in den Punkten komplette Remissionen, Zeit der Remissionsinduktion sowie progressionsfreies Überleben. Diese Ergebnisse fordern eine weitere Überprüfung des Stellenwertes von Bendamustin in großen, innovativen randomisierten Studien.

Tabelle 10: Bendamustin+Prednisolon (BP) versus Melphalan+Prednisolon (MP) beim multiplen Myelom

	BP	MP	Signifikanz
Blumenstengel et al. (n=83)			
CR+PR	64,3%	70,7%	nein
CR	k.A.	k.A.	
PR	k.A.	k.A.	
TTP	k.A.	k.A.	
Med. Überleben	k.A.	k.A.	
Toxizität	k.A.	k.A.	
Pönisch et al. (n=131)			
CR+PR	75%	70%	nein
CR	32%	13%	ja
PR	43%	57%	nein
PFS	14 Monate	10 Monate	ja
Med. Überleben	32 Monate	33 Monate	nein
Toxizität	↑ Grad 3-4 Übelkeit/ Erbrechen		nein

PFS: Progressionsfreies Überleben (progression free survival)

k.A.: keine Angaben

4.5.4. Morbus Hodgkin

Inzidenz

Der Morbus Hodgkin tritt mit einer Inzidenz von 2,2 für Frauen und 3,3 für Männer pro 100.000 Einwohner auf, die meisten Neuerkrankungen treten zwischen 28 und 60 Jahren auf. In 40-80% lässt sich bei untersuchtem Hodgkin-Gewebe das Epstein-Barr-Virus-Genom in den Hodgkin Zellen nachweisen, die möglichen pathogenetischen Zusammenhänge sind jedoch bisher nicht vollständig geklärt.

Klassifikation

Die Stadieneinteilung des Morbus Hodgkin in vier Stadien (I-IV) erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation. Je nachdem, ob die Stadieneinteilung auf der klinischen oder invasiven Diagnostik basiert, wird sie mit einem vorangehenden CS (Clinical Staging) oder PS (Pathological Staging) gekennzeichnet. Liegen B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) vor, wird sie durch den Zusatz „B“ gekennzeichnet. Nach der klinischen Stadieneinteilung können Patienten mit lokalisierten Stadien, intermediären Stadien und disseminierten Stadien unterschieden werden.

Pathophysiologie

Der Morbus Hodgkin ist eine maligne lymphatische Systemerkrankung, charakterisiert durch den Nachweis von ein- und mehrkernigen Hodgkin – bzw. Reed-Sternberg-Riesenzellen.

Man unterscheidet histologisch 4 Subtypen: lymphozytenreich, nodulär-sklerosierend, Mischzelltyp und lymphozytenarm.

Klinische Symptomatik

Klinisch ist der Morbus Hodgkin durch Lymphdrüenschwellungen charakterisiert, die meist primär im Halsbereich beginnen und sich dann auf weitere Lymphknotenbereiche ausdehnen. In fortgeschrittenen Stadien treten dann Allgemeinsymptome, wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust auf, und es kommt häufig zu einer hämatogenen Aussaat in nichtlymphatische Gewebe.

Therapie

Die kurative Behandlung des Morbus Hodgkin (HD) konnte in den beiden letzten Jahrzehnten durch die Einführung der Großfeldstrahlentechnik und durch moderne Polychemotherapien entscheidend verbessert werden (40). Doch trotz aller Verbesserungen werden 20 - 25 % aller HD-Patienten eine Rezidivtherapie erhalten, sei es wegen eines primär progredienten Verlaufes oder eines in der Folgezeit auftretenden Rezidives. Die Auswahl sowie die Prognose einer geeigneten Rezidivtherapie sind abhängig von der initialen Therapie und der Dauer der Remission. Es können drei Risikogruppen definiert werden: 1. Patienten mit einer langen initialen Remission (> 12 Monate); 2. Patienten mit einer kurzen initialen Remission (< 12 Monate); 3. Patienten mit primär progredientem Verlauf.

Zusätzlich muss zwischen folgenden Situationen unterschieden werden: Bei jedem auf eine Lokalisation beschränkten Rezidiv ist die Strahlentherapie eine wenig toxische Option mit der Chance auf Langzeitremission. Bei einem systemischen Rezidiv nach ausschliesslicher Bestrahlung in der Primärtherapie ist die Therapie der Wahl die Verabreichung der intensivsten, in der Primärtherapie eingesetzten Chemotherapie, in Deutschland also 8 Zyklen BEACOPP in einem eskalierten Schema. Bei einem systemischen Rezidiv nach Polychemotherapie in der Vortherapie gilt die Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (HDCT/ASCT) als die Therapie der Wahl. Trotz der ausgeprägten Heterogenität der behandelten

Patienten und der limitierten Anzahl der Patienten, die in dieser Lage im Rahmen prospektiv-randomisierter Studien behandelt wurden, gilt es heute als gesichert, daß die HDCT/ASCT die höchsten Langzeitremissionen erbringt (20-40%).

Fatal ist die Prognose der Patienten mit primär progredienter Erkrankung. Hier können mittels HDCT/ASCT nur noch wenige Patienten in eine Langzeitremission gebracht werden (<15%).

Viel uneinheitlicher ist die Situation der Patienten im wiederholten Rezidiv nach HDCT/ASCT. Für diese gibt es keine einheitliche, Evidenz-basierte Therapieempfehlung. Die Therapieentscheidung ist individuell, abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten und der Dynamik der Erkrankung.

In der ehemaligen DDR wurde Bendamustin in viele Polychemotherapieschemata integriert, indem es mit dem Cyclophosphamid ausgetauscht wurde. Die Ergebnisse sollen im Folgenden dargestellt werden.

1st line Bendamustin Kombinationstherapie bei Morbus Hodgkin:

- **CVPP versus DBVB**

Eine ostdeutsche Arbeitsgruppe aus Erfurt unter der Leitung von Herold untersuchte die Wirksamkeit einer zyklisch alternierenden Chemotherapie zur Primärtherapie von 80 Patienten mit nicht-vorbehandeltem fortgeschrittenem Morbus Hodgkin (Stadium IIIA, IIIB, IVA, IVB) in einer multizentrischen randomisierten Studie (28). Das mittlere Alter der Patienten lag bei 32,8 bzw. 35,8 Jahren.

Therapieschemata:

C: Cyclophosphamid	600 mg/m ² i.v. 1 + 8	}	Therapiepause Tag
V: Vinblastin	6 mg/m ² i.v. Tag 1 + 8		15 bis Tag 28;
P: Procarbazin	100 mg p.o. Tag 1 - 14		Prednisolon nur in
P: Prednisolon	40 mg/m ² p.o. Tag 1 - 14		den Zyklen 1+4
DBVB - alternierend mit obigem CVPP-Schema			
D: Daunorubicin	25 mg/m ² i.v. Tag 1 + 15	}	Therapiepause Tag
B: Bleomycin	10 mg/m ² i.m. Tag 1 + 15		16 bis Tag 28
V: Vincristin	2 mg i.v. Tag 1 + 15		
B: Bendamustin	30 mg/m ² i.v. Tag 1 - 5		

Ergebnisse: Beide Therapieschemata zeigen eine äquivalente Wirksamkeit. Statistisch signifikante Unterschiede konnten nicht nachgewiesen werden. Die Nebenwirkungen waren in beiden Armen annähernd vergleichbar, es traten etwas mehr gastrointestinale Nebenwirkungen und Myelotoxizität unter der alternierenden Chemotherapie auf.

Beurteilung der Studie:

Die Patientenzahl ist klein und es ist fraglich, ob zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie die GCP-Kriterien in der ehemaligen DDR eingehalten wurden. Angaben hierzu liegen nicht vor.

Tabelle 11: Kombinationstherapie mit Bendamustin 1st line bei Morbus Hodgkin

	CVPP	CVPP alternierend mit DBVB
CR+PR	75%	87,5%
CR	60%	57,5%%
PR	15%	30%
Progressionsfreies Überleben nach 1 Jahr bei CR	90,9%	86,4%
Toxizität		↑ gastrointestinale Toxizität ↑ Myelotoxizität

- **CVPP/ABVB-Hybridschema+Radiatio**

Um das Risiko von Spätkomplikationen einer kombinierten Radiochemotherapie bei Patienten mit nicht-vorbehandeltem Morbus Hodgkin und Risikofaktoren zu verringern, untersuchte Herold die Wirksamkeit einer reduzierten Radio- und Chemotherapie in Form einer Sandwich-Therapie bei 43 Patienten (30). Als besonderes Risiko wurden beispielsweise angesehen: großer Mediastinaltumor, B-Symptome, ausgedehnter abdominaler Befall, extranodaler Befall - insbesondere der Lungen -, ungünstige histologische Subtypen - besonders lymphozytenarme histologische Subtypen -, Senkungsbeschleunigung von mehr als 50 mm in der ersten Stunde. Das in der Pilotstudie entwickelte Therapieschema ist nachfolgend angegeben:

CVPP/ABVB-Hybridschema

C: Cyclophosphamid	600 mg/m ² i.v. Tag 1	} Wiederholung alle 4 Wochen
V: Vinblastin	6 mg/m ² i.v. Tag 1	
P: Procarbazin	100 mg/m ² p.o. Tag 1 - 7	
P: Prednisolon	40 mg/m ² p.o. Tag 1 – 14	
A: Doxorubicin	25 mg/m ² i.v. Tag 8	
B: Bleomycin	15 mg/m ² i.m. Tag 8	
V: Vincristin	2 mg i.v. Tag 8	
B: Bendamustin	30 mg/m ² i.v. Tag 8 - 12	

Therapiepause Tag 15 bis Tag 28.

Die Radiotherapie wurde mit einer reduzierten Herddosis von 25 Gy als Involved-field-Bestrahlung durchgeführt, die Chemotherapie bestand aus 6 Therapiezyklen.

Ergebnisse: Remissionsraten: 81% Patienten mit CR, 12% mit PR und nur 7% Therapieversager, 9-Jahres-Überlebensdaten: nach einer medianen Beobachtungszeit von 108 Monaten befanden sich 27 von 35 Patienten in erster kompletter Remission. Bei 8 Patienten traten Rezidive auf (nach 14, 20, 30, 31, 36, 38, 48 und 77 Monaten). Bei 3 dieser 8 Patienten konnte durch eine Salvage-Therapie eine erneute komplette Remission erzielt werden. Der Anteil der Patienten, die nicht als Therapieversager einzustufen waren (= Rate der Freiheit vom Therapieversagen), betrug 78% (nach 5 Jahren) und 70% (nach 9 Jahren). Nach 5 bzw. 9 Jahren lag das Gesamtüberleben bei 83% bzw. 73%.

In einer nachfolgenden Phase-III-Studie (30) wurden 100 unvorbehandelte Patienten entweder mit Cyclophosphamid oder Bendamustin jeweils in Kombination mit Vinblastin, Procarbazin, Prednisolon, Doxorubicin, Bleomycin und Vincristin gemäss der Pilotstudie behandelt sowie einer Radiotherapie unterzogen. Die Ergebnisse der obengenannten Pilotstudie wurden bestätigt. Für beide Therapieschemata wurden vergleichbare Remissionsraten und Überlebensraten festgestellt. Die CR-Rate betrug in der Bendamustin-Gruppe 88% und in der Cyclophosphamid-Gruppe 81%. Die 5-Jahres-

Gesamtüberlebensrate lag zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung (68 Monate Follow-u

Klinische Wirksamkeit, Morbus Hodgkin I 4.5

Beurteilung der Studie:

Tabelle 12: Phase III Studie 1st line CVPP/ABVB versus CVPP/ABVC

	CVPP/ABVB	CVPP/ABVC
CR+PR	%	%
CR	88%	81%
5- Jahres FFTF	83%	71%
5-Jahres Überleben	88%	80%
Toxizität	k.A.	k.A.

FFTF: Freiheit vom Therapieversagen (freedom from treatment failure)

k.A.: keine Angaben

2nd line Bendamustin Kombinationstherapie bei Morbus Hodgkin:**• DBVB versus ABVD**

In einer prospektiven randomisierten Studie verglich eine ostdeutsche Studiengruppe unter der Leitung von Höche aus Erfurt (35) die Schemata DBVB und ABVD bei insgesamt 73 auswertbaren Patienten mit Morbus Hodgkin Stadium IIIB oder IV (Ann-Arbor-Klassifikation). Es wurden Patienten mit primärer oder sekundärer Resistenz gegenüber dem CVPP-Schema (Cyclophosphamid/Vinblastin/Procarbazin/Prednison) in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 38,3 und 35,9 Jahren.

Therapieschemata

D:Daunorubicin	25 mg/m ² i.v. Tag 1 + 15
B: Bleomycin	10 mg/m ² i.v. Tag 1 + 15
V: Vincristin	1,4 mg/m ² i.v. Tag 1 + 15
B: Bendamustin	50 mg i.v. Tag 1 - 5

A: Doxorubicin	25 mg/m ² i.v. Tag 1 + 15
B: Bleomycin	10 mg/m ² i.v. Tag 1 + 15
V: Vincristin	1,4 mg/m ² i.v. Tag 1 + 15
D: Dacarbazin	150 mg/m ² i.v. Tag 1 - 5 .

Ein Therapiezyklus dauerte insgesamt 28 Tage, Tag 16 bis Tag 28 waren therapiefrei.

Ergebnisse: Die Remissionsraten waren mit 93% (DBVB) versus 94% (ABVD) vergleichbar, 9/38 Patienten (24%) im DBVB-Arm versus 4/35 Patienten (11%) im ABVD-Arm zeigten eine komplette Remission (CR). Die mediane Remissionsdauer betrug 4,5 Monate (DBVB) versus 3,4 Monate (ABVD), das mediane Überleben 19,5 Monate (DBVB) versus 11,3 Monate (ABVD).

Unter dem ABVD Schema traten mehr Übelkeit und Erbrechen sowie Neuropathie auf. Die restlichen Nebenwirkungen waren in beiden Armen vergleichbar.

Beurteilung der Studien:

Bendamustin-haltige Polychemotherapiekonzepte zeigen auf den ersten Blick Vorteile gegenüber Schemata wie ABVD oder CVPP, durch die relativ kleinen Patientenzahlen konnten jedoch keine statistisch signifikant besseren Ergebnisse erzielt werden. Die Monoaktivität von Bendamustin ist bisher nicht untersucht.

Diese in der ehemaligen DDR durchgeführte Studie entspricht nicht den GCP-Richtlinien, da kein Ethikvotum und keine Patienteneinverständniserklärung vorliegen.

Tabelle 13: Kombinationstherapie mit Bendamustin 2nd line bei Morbus Hodgkin

	DBVB	ABVD
CR+PR	93%	94%
CR	24%	11%
PR	69%	83%
TTP nach CR/PR	4,5 Monate	3,4 Monate
Med. Überleben	19,5 Monate	11,3 Monate
Toxizität		↑ Übelkeit, Erbrechen, ↑ Neuropathie

TTP: Zeit bis zum Therapieversagen (time to progression)

4.5.5. Mammakarzinom

Inzidenz

Das Mammakarzinom ist nach wie vor die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Europa. Etwa ein Drittel aller malignen Tumoren des weiblichen Geschlechts sind auf eine Entartung des Brustdrüsengewebes zurückzuführen. In der Bundesrepublik Deutschland werden jährlich etwa 45.000 neue Fälle diagnostiziert. Bei Frauen zwischen 40 und 55 Jahren ist Brustkrebs die häufigste Todesursache überhaupt. Die Inzidenz nimmt mit steigendem Alter zu (52).

Klassifikation

Das Mammakarzinom wird nach dem TNM-System klassifiziert. Das TNM-System ist eine von der UICC (International Union Against Cancer) festgelgte, weitverbreitete Tumorstadieneinteilung nach klinischer und histopathologischer Ausdehnung des Tumors. Die Kriterien sind Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T), Fehlen bzw. Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen (N) und Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen (M). Die pTNM-Klassifikation erfolgt postoperativ anhand der der pathologisch-anatomischen oder histopathologischen Befunde.

Pathophysiologie

Man unterscheidet vom histologischen Phänotyp her 2 Haupttypen: nichtinvasive Karzinoma (Carcinoma in situ) und invasive Karzinome. Zu den nichtinvasiven Karzinomen zählen das duktale Carcinoma in situ (DCIS), der Morbus Paget der Mamille und das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS). Zu den invasiven Karzinomen gehören invasiv duktale Karzinome (IDC) und die invasiv lobuläre Karzinome (ILC).

Klinische Symptomatik

Das Mammakarzinom hat in der Regel lange einen asymptomatischen Verlauf. Erste Anzeichen (zum Beispiel Knoten in der Brust) werden oft zufälligerweise bei der Selbstuntersuchung oder Vorsorgeuntersuchung bemerkt. Klinische Zeichen (neben Knoten) können sein: Hautverdickungen, Rötungen, Schwellungen, Ulzera, Einziehungen, Orangenhaut, Spannung mit Schmerz und Jucken der Mamille sowie Verziehungen oder Sekretabsonderungen der Mamille. Im metastasierten Stadium ist die Symptomatik von der Metastasenlokalisation abhängig.

Therapie

In den frühen Stadien der Erkrankung steht die operative Entfernung des Primärtumors im Mittelpunkt, üblicherweise gefolgt von adjuvanter Chemo-, Hormon- und/oder Radiotherapie. Die Radiotherapie wird in erster Linie eingesetzt, um Lokalrezidive zu vermeiden, wohingegen die adjuvante Chemotherapie zu einer signifikanten Reduktion der Rezidivfälle schlechthin führt und ggf. auch die Heilungschance im Vergleich zur alleinigen Operation erhöht. Nichtsdestotrotz dürften nur etwa 25% aller Patientinnen nach der Primärtherapie dauerhaft geheilt sein. Die Gesamtüberlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren betragen etwa 50 bzw. 30%.

In fortgeschrittenen Stadien des Mammakarzinoms und bei Patientinnen, die nach der Primärtherapie ein Rezidiv erleiden, hängt die weitere Behandlung in erster Linie vom Hormonrezeptor- sowie vom Menopausenstatus der Patientin ab. Das Mammakarzinom ist eine gegenüber zahlreichen zytotoxischen Medikamenten sensitive Erkrankung. Eine Polychemotherapie wird in der Regel als Rezidivtherapie bei Patientinnen eingesetzt, die gegen eine Hormontherapie refraktär sind oder geworden sind, sowie bei allen Patientinnen, die von vorneherein eine schnellwachsende viszerale Metastasierung aufweisen. Eine konventionell dosierte Chemotherapie führt allerdings im metastasierten Stadium so gut wie nie zu einem kurativen Ergebnis, und ein Vorteil durch die

Behandlung in Form einer Verlängerung der Überlebenszeit ist höchstens bei Patientinnen mit einer kompletten Remission zu vermuten. Für die Mehrzahl der behandelten Patientinnen ist das Ziel somit eindeutig palliativ und besteht in der Verminderung oder der Aufhebung tumorbedingter Symptome, indem das Tumorwachstum vermindert oder eine Tumorremission induziert wird.

Spätestens nach Versagen einer First-line-Chemotherapie, die häufig als eine aggressive, ein Anthrazyklin und/oder Taxan enthaltende Kombinationstherapie eingesetzt wird, steht somit der palliative Charakter ganz im Vordergrund.

In-vitro Untersuchungen zeigten, dass Bendamustin gegen Mammakarzinom-Zelllinien aktiv war. Bendamustin zeigte auch klinisch beim metastasierenden Mammakarzinom eine gute Wirksamkeit, wie die im Folgenden aufgelisteten Studienergebnisse zeigen.

Bendamustin Monotherapie 2nd line

- **Bendamustin 150 mg/m² Tag 1+2, q3w**

Eine Bonner Studie von Jamitzky zeigt die Daten von 18 vorbehandelten Patientinnen mit metastasierten Mammakarzinom nach einer 3rd line-Bendamustin-Monotherapie (38). Insgesamt wurden durchschnittlich 2,5 Zyklen pro Patientin verabreicht.

Dosierung:

Bendamustin 150 mg/m² an Tag 1+2 Wiederholung alle 3 Wochen.

Ergebnisse: Bei 3 der 15 auswertbaren Patientinnen (20%) wurde eine partielle Remission (PR) beobachtet. Bei 60% bzw. 20% wurde eine NC-Situation bzw. eine Progression festgestellt.

Die Nebenwirkungen waren moderat: WHO Grad III Thrombozytopenie trat bei 6 von 15 Patienten auf, Grad III-IV Leukozytopenie bei 4 Patienten.

Beurteilung der Studie:

Es wurde nur eine sehr kleine Patientenzahl von 15 untersucht, so dass die Daten nur als Hinweis dienen können. Das Therapieansprechen von 20% bestätigt sich aber in anderen Studien (34, 63). Angaben über Ethikvotum und Patienteneinverständniserklärung liegen nicht vor.

- **Bendamustin 150 mg/m² Tag 1+2, q4w**

Eine weiterführende Phase II Studie mit grösserer Patientenzahl wurde dann von Höffken aus Jena publiziert (36). Die 37 Patientinnen hatten alle ein fortgeschrittenes metastasiertes Mammakarzinom und zwei Drittel der Patientinnen hatten 2 oder mehr Vortherapien erhalten. Das mediane Alter der Patientinnen lag bei 57 Jahren (Range 25-74 Jahre).

Dosierung:

Bendamustin	150 mg/m ² Tag 1+2	Wiederholung alle 4 Wochen
-------------	-------------------------------	----------------------------

Ergebnisse: Von 33 auswertbaren Patientinnen sprachen 27% auf die Therapie an, davon zeigte eine Patientin eine komplette Remission (CR) und 8 Patientinnen eine partielle Remission (PR).

Hervorzuheben ist, daß auch bei Patientinnen nach anthrazyklinhaltiger Vorbehandlung vergleichbare Ansprechraten auftraten wie bei Patientinnen, die mit anderen Zytostatika vorbehandelt worden waren. Die mediane Responsedauer lag bei 2 Monaten (Range 1-14). Die Nebenwirkungen waren mild ausgeprägt: Leukozytopenie vom WHO Grad 3-4 trat bei 17% der Patientinnen auf, Thrombozytopenie Grad 4 bei 6%, Anämie Grad 3 bei 6% und Übelkeit und Erbrechen Grad 3 bei 3%.

Beurteilung der Studie:

Diese Studie, die streng nach GCP-Richtlinien durchgeführt wurde, bestätigt die vorhergehenden Daten des 3-wöchentlichen Schemas (33): Bei 81% der Patientinnen konnte eine Tumorkontrolle (CR+PR+SD) erzielt werden, bei

insgesamt guter Verträglichkeit. Insbesondere schwere Nebenwirkungen waren selten.

- **Bendamustin 120 mg/m² Tag 1+2, q4w**

In einer weiteren Phase II Studie von Reichmann aus Tübingen wurden 23 Patientinnen mit vorbehandeltem metastasierten Mammakarzinom behandelt (64).

Die Patientinnen hatten im median 3 chemotherapeutische Vorbehandlungen erhalten (Range 1-7), das mediane Alter lag bei 58 Jahren (Range 37-75 Jahre).

Dosierung:

Bendamustin 120 mg/m² Tag 1+2 Wiederholung alle 4 Wochen.

Ergebnisse: Keine Patientin zeigte eine komplette Remission (CR), 5 (21,7%) zeigten eine partielle Remission (PR), 10 (43,6%) zeigten ein Krankheitsstabilisierung (SD). Die Zeit bis zur Progression lag zwischen 3 und 24 Monaten.

Die Nebenwirkungen waren moderat, WHO Grad III Leukozytopenie trat bei 21,5% der Patientinnen auf, Thrombozytopenie Grad III-IV bei 8,6%.

Beurteilung der Studie:

Diese Studie zeigt, dass eine gegenüber der Studie mit 150 mg/m² (36) reduzierte Dosierung von 120 mg/m² Bendamustin die gleiche Effektivität zeigt. Die Verträglichkeit scheint zwar in beiden Studien gleich, aber die Patientinnen der niedriger dosierten Gruppe waren stärker vorbehandelt.

Tabelle 14: Bendamustin Monotherapie beim metastasierten Mammakarzinom

Dosierung Bendamustin	Patienten- zahl (n)	Remissions- Rate	TTP /Überleben (Monate)	Haupt- toxizitäten	Literatur
150 mg/m ² Tag 1+2, q3w	15	3/15 Pat. (20%)	* k.A. ** k.A.	Thrombozytopenie, Leukozytopenie	38
150 mg/m ² Tag 1+2, q4w	37	9/33 (27%) (33 auswertbar)	2 * ** k.A.	Leukozytopenie	36
120 mg/m ² Tag 1+2, q4w	23	5/23 (21,7%)	3-24 * ** k.A.	Leukozytopenie	64

*TTP = Zeit bis zur Progression (time to progression), **Überleben

k.A.= keine Angabe

Bendamustin Kombinationstherapie 1st line

• BMF versus CMF

Ruffert aus Jena untersuchte in einer stratifiziert randomisierten Pilotstudie die Wirksamkeit von Bendamustin bzw. Cyclophosphamid in Kombination mit Methotrexat und 5-Fluorouracil (BMF bzw. CMF) als primäre Therapie bei 61 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom (66). Insgesamt waren 25 Patientinnen der BMF-Gruppe und 24 der CMF-Gruppe auswertbar. Weitere Angaben zu Patientencharakteristika liegen nicht vor.

Dosierung:

B: Bendamustin	30 mg/m ²	Tag 1 - 8	} Wiederholung alle 3 Wochen
M: Methotrexat	40 mg/m ²	Tag 1 + 8	
F: 5-Fluorouracil	500 mg/m ²	Tag 1 + 8	
C: Cyclophosphamid	120 mg/m ²	Tag 1 – 8	} Wiederholung alle 3 Wochen
M: Methotrexat	40 mg/m ²	Tag 1 + 8	
F: 5-Fluorouracil	500 mg/m ²	Tag 1 + 8	

Ergebnisse: Das Therapieansprechen war 52% im BMF-Arm und 46% im CMF-Arm, mit 4% und 16% kompletten Remissionen. Die mediane Dauer des Therapieansprechens war im BMF-Arm mit 17,5 Monaten versus 7 Monaten für komplette Remission und 12,9 Monate versus 5,5 Monate deutlich verlängert. An Nebenwirkungen war auffällig, dass im BMF-Arm gegenüber dem CMF-Arm keine Blasen-, Hepato- oder Nephrotoxizität auftrat. Ansonsten waren die Nebenwirkungen bis auf eine leicht erhöhte Hämatotoxizität im CMF-Arm vergleichbar.

Beurteilung der Studie:

Die Studie wurde von 1985 bis 1988 in der ehemaligen DDR durchgeführt. Aufgrund der nicht immer gewährleisteten Verfügbarkeit der Medikamente ist die Patientenzahl klein und die Ergebnisse sind nicht signifikant.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde unter der Leitung der Frankfurter Universitätsfrauenklinik eine grosse multizentrische, prospektiv randomisierte

Phase III Studie durchgeführt, die BMF mit CMF nach heutigen strengen GCP-Richtlinien verglich (56). Diese Studie ist inzwischen bezüglich der Rekrutierung abgeschlossen (364 Patientinnen), abschliessende Ergebnisse sind jedoch, bis auf eine Zwischenanalyse der Toxizität (56) noch nicht publiziert.

- **Bendamustin+Doxorubicin+Vincristin**

Die Studiengruppe von Brockmann aus Dresden untersuchte eine Kombinationstherapie mit Bendamustin/Doxorubicin/Vincristin als second-line Therapie bei 62 mit CMF vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die keine Remission oder ein Rezidiv zeigten (10). Das ursprünglich vorgesehene Therapieschema mit einer Anwendung von Bendamustin in der angegebenen Dosis an Tag 1-3 (BDV Tag 1-3) wurde aufgrund ausgeprägter Hämatotoxizität bei der 2. Gruppe der Patienten abgeändert (BDV Tag 1, low-dose). Das mittlere Alter der Patientinnen war 50,8 Jahre (Range 30-71 Jahre).

Dosierung:

BDV Tag 1 (n = 43)

B: Bendamustin 125 mg/m² Tag 1

D: Doxorubicin 20 mg/m² Tag 1

V: Vincristin 1 mg/m² Tag 1

BDV Tag 1-3 (n = 19)

B: Bendamustin 125 mg/m² Tag 1-3

D: Doxorubicin 40 mg/m² Tag 1

V: Vincristin 1 mg/m² Tag 1

Wiederholung
alle
14 Tage

Ergebnisse: Die Gesamtansprechrate lag bei 50%, 11,3% hatten eine komplette Remission und 38,7% eine partielle Remission. Das Therapieansprechen war in beiden Patientengruppen gleich. Die mittlere Remissionsdauer aller Therapieansprecher beträgt 8,5 Monate im 3-Tagesschema und 7,5 Monate im low-dose Schema. Übelkeit und Erbrechen und Hämatotoxizität waren im low-dose Schema aber geringer ausgeprägt. Unabhängig von der Dosisintensität traten Thrombophlebitiden relativ häufig auf (insgesamt bei 14 Patientinnen vom WHO Schweregrad 3, bei 22 Patientinnen Grad 2).

Beurteilung der Studie:

Diese aus der früheren Zeit stammenden Ergebnisse zeigen zum Einen die Wirksamkeit beim metastasierten Mammakarzinom, zum Anderen das Ansteigen der Toxizitäten, insbesondere hämatologisch und gastrointestinal, bei Dosisintensivierung. Jedoch wurden die Richtlinien nach GCP nicht eingehalten, so dass die Interpretation der Daten schwierig ist.

- **Bendamustin+Mitoxantron**

Schmidt und Kollegen aus Saarbrücken führten eine Pilotstudie zur Kombination von Bendamustin und Mitoxantron oder Bendamustin Monotherapie bei 39 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom durch (71). Es handelte sich um eine Primär- und Sekundärtherapie. Das mediane Alter der Patientinnen lag bei 62 Jahren (41-73 Jahre).

Dosierung:

Bendamustin	60-100mg/m ²	Tag 1-3	} Wiederholung alle 4 Wochen
+/- Mitoxantron	8mg/m ²	Tag 1+2	

Ergebnisse: Die Ansprechrates der Monotherapie lag bei 25% (0% CR, 25% PR), in der Kombinationstherapie wurden 48% Therapieansprechen erreicht (10% CR, 38% PR). Die Remissionsdauer betrug 440 Tage für Patientinnen mit CR oder PR. Die Haupttoxizität war hämatologischer Art, 8 Patientinnen zeigten WHO Grad 3-4 Leukozytopenie. Bei 10 Patientinnen wurde Übelkeit und Erbrechen vom WHO Grad 1-3 beobachtet.

Beurteilung der Studie:

Die Studie zeigt ein sehr heterogenes Patientenkollektiv: Erst- und Zweitbehandlung sowie Mono- und Kombinationstherapie wurden gleichermassen rekrutiert, ohne genaue Angaben darüber, wie viele Patientinnen mit Kombinations- oder Monotherapie therapiert wurden und wie sie vorbehandelt waren. Das macht die Beurteilung der Daten nicht möglich. GCP-Richtlinien wurden nicht eingehalten.

- **Bendamustin + Gemcitabine**

Die Heidelberger Universitätsklinik untersuchte unter der Leitung von Bastert in einer Durchführbarkeitsstudie die Kombination Bendamustin und Gemcitabin bei Patientinnen mit vorbehandelten metastasierten Mammakarzinom (n=14)

oder Ovarialkarzinom (n=5) (55). Die Patientinnen hatten im Median 4 Vorthapien erhalten.

Dosierung:

Bendamustin	100 mg/m ²	Tag 1+8	} Wiederholung alle 4 Wochen
Gemcitabin	1000 mg/m ²	Tag 1+8	

Ergebnisse: 2 von 9 auswertbaren Patientinnen mit Mammakarzinom zeigten eine PR, 4 Patientinnen zeigten SD. Von 5 Patientinnen mit Ovarialkarzinom zeigten 2 eine Tumorregression, 2 zeigten SD. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen waren nur mild ausgeprägt, 5 von 19 Patientinnen litten unter schwerer Fatigue. Die Myelotoxizität war ausgeprägt, 8 von 19 Patientinnen zeigten Thrombozytopenie \geq WHO Grad 2, 9 Patientinnen zeigten Leukozytopenie \geq WHO Grad 2 und 4 Patientinnen zeigten Anämie \geq WHO Grad 2.

Beurteilung der Studie:

Die Kombination ist effektiv, aber die Toxizität bei diesem Patientenkollektiv ist beträchtlich. Diese Studie wurde nicht fortgesetzt, es müssten geringere Dosierungen, längere Dosisintervalle oder Gabe von Wachstumsfaktoren (G-CSF) zur Weiterentwicklung dieser Kombination erwogen werden.

Tabelle 15: Bendamustin in Kombination beim metastasierten Mammakarzinom

Dosierung	Patienten- zahl (n)	Remissions- Rate	TTP /Überleben (Monate)	Haupt- toxizitäten	Literatur
<u>Bendamustin</u> : 30 mg/m ² Tag 1-8, <u>Methotrexat</u> : 40 mg/m ² Tag 1+8 <u>5-FU</u> : 500 mg/m ² , Tag 1 + 8; q3w	25	52 %	CR: 17,5* PR: 12,9* ** k.A.	keine Blasen-, Hepato- oder Nephrotoxizität im Vergleich zu CMF	66
<u>Bendamustin</u> : 125 mg/m ² Tag 1(-3), <u>Doxorubicin</u> : 20 (40) mg/m ² , Tag 1 <u>Vincristin</u> : 1mg/m ² Tag 1; q2w	62	50%	7,5 (8,5) * ** k.A.	Übelkeit/Erbrechen und Hämatotoxizität im höher dosierten Schema, Thrombophlebitis	10
<u>Bendamustin</u> : 120 mg/m ² Tag 1+2, <u>+/- Mitoxantron</u> : 8mg/m ² Tag 1+2; q4w	39	Monotherapie: 25%; Kombination: 48%	CR+PR: 440 Tage * ** k.A.	Leukozytopenie, Übelkeit/Er- brechen	71
<u>Bendamustin</u> : 120 mg/m ² Tag 1+2, <u>Gemcitabin</u> : 1000 mg/m ² Tag 1+8; q4w	19	2/9 (9 Pat. mit Mamma-Ca)	* k.A. ** k.A.	Fatigue, Myelotoxizität	55

*TTP = Zeit bis zur Progression (time to progression), **Überleben

k.A.: keine Angabe

4.5.6. Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)

Inzidenz

Lungenkrebs ist eine der häufigsten Krebserkrankungen, jährlich treten in Deutschland ca. 45.000 Neuerkrankungen auf. Bei $\frac{1}{4}$ der Fälle handelt es sich um ein kleinzelliges Bronchialkarzinom (small cell lung cancer: SCLC), $\frac{3}{4}$ der Fälle sind ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Adeno-, Plattenepithel- und großzelliges Bronchialkarzinom).

Klassifikation

Für die klinische Anwendung hat sich die von der Veterans Administration Lung Cancer Study Group vorgeschlagene Differenzierung in „limited“ (LD) und „extensive disease“ (ED) durchgesetzt. Zur weiteren Differenzierung unterschiedlicher prognostischer Stadien ist im deutschen Sprachraum eine Modifikation vorgeschlagen worden, die ein noch auf den Thorax beschränktes Tumorstadium (ED I) von einem weiter fortgeschrittenen Stadium (ED II) unterscheidet.

Pathophysiologie

Der zelluläre Ursprung kleinzelliger Bronchialkarzinome ist nicht vollständig geklärt, scheint aber mit den basalen neuroendokrinen oder Kulcschitzky-Zellen assoziiert zu sein.

Das SCLC ist charakterisiert durch eine rasche Tumorphiliferation und frühzeitige Tendenz zur Metastasierung.

Therapie

Die Prognose ist schlecht, denn die mediane Überlebenszeit des unbehandelten SCLC liegt zwischen 2 und 3 Monaten. Der Tumor hat jedoch eine hohe Sensibilität gegenüber einer Chemo- oder Radiotherapie und für

Patienten, die noch keine Metastasierung zeigen, besteht ein kurativer Therapieansatz mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 5-15%. Die mittlere Überlebenszeit ohne Therapie beträgt stadienabhängig 3-5 Monate. Durch ein multimodales Therapiekonzept wird die Prognose deutlich verbessert. Für behandelte Patienten beträgt die mediane Überlebenszeit im Stadium extensive disease (ED) 8-12 Monate. Die 2-Jahres-Überlebensraten liegen zwischen 1 und 10%. Bei Patienten mit Vollremission sind die Daten etwas günstiger, so leben im Stadium ED nach 5 Jahren noch bis zu 5%.

Grundlage jeder Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms stellt derzeit die Polychemotherapie dar. Im Rahmen eines multimodalen interdisziplinären Therapiekonzepts - insbesondere im Stadium LD - erfolgt zusätzlich eine Bestrahlung oder in Einzelfällen eine Operation. Die Behandlung ist im Stadium ED palliativ, im Stadium LD im Prinzip kurativ angelegt. Im Stadium ED werden 6 Zyklen einer Polychemotherapie verabreicht, wobei sich die Wahl der Zytostatika entscheidend am Allgemeinzustand des Patienten orientiert.

Die Kombinationstherapie ist der Monotherapie bezüglich des Ansprechens eindeutig überlegen. Im Stadium LD werden 90-95% Remissionen (davon 40-60% CR) erreicht und im Stadium ED 70-80% (davon 15-30% CR). Die mediane Überlebenszeit beträgt hier 7-11 Monate.

Die Polychemotherapie besteht im Einsatz von 2-4 Medikamenten, eine weitere Steigerung der Anzahl der Medikamente ist nicht sinnvoll, für die Wirksamkeit ist die adäquate Dosierung der Einzelsubstanzen entscheidender als die höhere Zahl an Medikamenten. Weit verbreitet sind Anthrazyklin-haltige Therapieschemata. Platin-haltige Kombinationen gewinnen jedoch für die Initialtherapie an Bedeutung, nachdem gezeigt werden konnte, daß bei Patienten mit limited disease bei einer platinhaltigen Therapie mit einer geringeren Lungen-, Haut- und Ösophagustoxizität zu rechnen ist als bei anderen zytostatischen Kombinationen.

Als Standardchemotherapie gelten die Kombinationen:

Adriamycin/Cyclophosphamid/Vincristin (ACO)

Epirubicin/Cyclophosphamid/Vincristin (EpiCO)

Cisplatin/Etoposid (\pm Vincristin)

Carboplatin/ Etoposid (\pm Vincristin).

Bei Vorliegen eines ED II wird erst bei nachgewiesenem Rezidiv oder Tumorprogression erneut behandelt. Bei ED I wird im Einzelfall eine konsolidierende Bestrahlung des Thorax zu diskutieren sein.

Bendamustin zeigte bei an murinen Tumormodellen beim Lewis Lung Karzinom eine hemmende Wirkung auf das Tumorwachstum (18). Die klinische Aktivität wurde in 3 Phase II Studien gezeigt und wird im Folgenden dargestellt.

Bendamustin Monotherapie 1st line

- **70 mg/m² Tag 1-4, q4w**

Eine multizentrische Studiengruppe untersuchte unter der Leitung von Reck aus Großhansdorf erstmals die Aktivität von Bendamustin beim kleinzelligen Bronchialkarzinom (63). Es wurden 22 Patienten mit einem nicht vorbehandelten SCLC im Stadium extensive disease ohne Nachweis von Metastasen innerhalb der Studie therapiert. Das mediane Alter der Patienten lag bei 69 Jahren (Range 53-81 Jahre).

Dosierung:

Bendamustin	70 mg/m ² Tag 1-4	Wiederholung alle 4 Wochen.
-------------	------------------------------	-----------------------------

Ergebnisse: Es konnte keine CR erreicht werden, aber 9 von 22 Patienten (40,9%) zeigten eine PR. 4 Patienten (18,2 %) zeigten eine SD und 9 Patienten (40,9 %) sprachen nicht auf die Therapie an. Das mediane Überleben lag im Median bei 4,5 Monaten, kein Patient erreichte ein 1-Jahres-Überleben (median 4,5 Monate).

Die Toxizität war moderat, je 4,6% zeigten eine WHO Grad III Thrombozyto- oder Leukozytopenie. Übelkeit und Erbrechen Grad 3 trat bei 7% auf, Diarrhö Grad II bei 4,6%. Eine WHO Grad IV Toxizität trat generell nicht auf.

Beurteilung der Studie:

Die Ansprechrate und die Überlebenszeit von Bendamustin beim SCLC ist vergleichbar mit dem Ansprechen etablierter Substanzen. Aufgrund der geringen Toxizität wäre eine Kombination mit anderen Substanzen sicherlich gut durchführbar. Diese Studie wurde nach den GCP-Richtlinien durchgeführt.

- **120 mg/m² Tag 1+2, q3w**

Eine weitere Studie in einer modifizierten Dosierung wurde multizentrisch von Heider aus Leverkusen durchgeführt (27). Insgesamt wurden 28 unvorbehandelte Patienten mit SCLC im Stadium extensive disease im Rahmen der Studie behandelt. Das mediane Alter der Patienten lag bei 61 Jahren (Range 49-76 Jahre).

Dosierung:

Bendamustin 120 mg/m² Tag 1+2 Wiederholung alle 3 Wochen.

Ergebnisse: 3 von 24 auswertbaren Patienten zeigten eine CR (12%), 9 Patienten zeigten eine PR (38%), 4 Patienten (17%) zeigten SD und 8 (33%) sprachen nicht auf die Therapie an. Die Remission dauerte im Median 3 Monate an (Range 1-6+ Monate), das mediane Überleben lag bei 8 Monaten (Range 2-19+).

Nebenwirkungen waren insgesamt milde ausgeprägt und beschränkten sich auf gastrointestinale Ereignisse (WHO Grad 1-2) und Myelosuppression (hauptsächlich Grad 1-2, nur 1 Patient Grad 3).

Beurteilung der Studie:

Diese Studie bestätigt die im 4-Tages-Schema (63) erhobenen Daten bezüglich Effektivität, Überleben und Toxizität. Allerdings gibt das publizierte Abstract keine Auskunft über das Vorliegen eines Ethikvotums, so dass es sich auch um eine retrospektive Analyse handeln könnte.

Bendamustin Monotherapie 2nd+ line

- **120 mg/m² Tag 1+2, q3w**

In einer retrospektiven Analyse zeigte Köster aus Essen die Effektivität von Bendamustin bei 24 platin-vorbehandelten Patienten mit SCLC im Stadium extensive disease (52). Das mediane Alter der Patienten war 63 Jahre (Range 42-78 Jahre).

Dosierung:

Bendamustin 120 mg/m² Tag 1+2 Wiederholung alle 3 Wochen.

Ergebnisse: 9% der Patienten zeigten eine CR, 30% eine PR, 35% eine SD und 19% sprachen nicht auf die Therapie an. Die mediane Zeit bis zur Progression war 12,4+ Wochen, das Gesamtüberleben war 18+ Wochen.

Die Nebenwirkungen waren mild, Leukozytopenie WHO Grad III-IV trat bei 13,5% der Patienten auf, Thrombozytopenie Grad III trat bei 14% auf.

Beurteilung der Studie:

Diese retrospektive Analyse zeigt, dass Bendamustin auch bei platin-vorbehandelten Patienten aktiv ist.

Tabelle 16: Bendamustin Monotherapie beim SCLC

Dosierung Bendamustin	Patienten- zahl (n)	Remissions- rate	TTP /Überleben (Monate)	Haupttoxizitäten	Literatur
70 mg/m ² Tag 1-4, q3w	22	9/22 Pat. (40,9%)	* k.A. 4,5**	gering: Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Übelkeit/Erbrechen, Diarrhö	63
120 mg/m ² Tag 1+2, q3w	28	12/24 (50%) (24 auswertbar)	3+ * 8+ **	gering: gastro-intestinal, Myelo- suppression	27
120 mg/m ² Tag 1+2, q4w	24	39%	12,4+ Wochen * 18+ Wochen **	gering: Leukozytopenie, Thrombozytopenie	52

*TTP = Zeit bis zur Progression (time to progression), **Überleben

k.A.: keine Angabe

5. Diskussion

Bendamustin ist eine neue zytostatische Wirksubstanz mit noch nicht vollständig geklärtem Wirkungsspektrum. Deshalb wurden zahlreiche Studien in verschiedenen Indikationen, mit Bendamustin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Zytostatika bei unterschiedlichen Patientenkollektiven durchgeführt. Die hämatologischen Erkrankungen müssen getrennt von den soliden Tumoren betrachtet werden, nicht zuletzt muss Bendamustin auch hier unterschiedlich dosiert werden. Da Bendamustin auch eine ausgeprägte Wirkung auf die hämatopoetischen Stammzellen hat, besteht bei hämatologischen Neoplasien die Gefahr schwerer hämatologischer Toxizitäten.

5.1. Wirkung als Einzelsubstanz bei hämatologischen Tumoren

Aufgrund der ausgeprägten Wirkung des Bendamustins auf die B-Zellreihe (74) liegt die Annahme nahe, dass Bendamustin bei den Non-Hodgkin Lymphomen (NHL), einschliesslich CLL und multiplem Myelom die stärkste Wirksamkeit zeigen würde.

Bei den hämatologischen Tumoren wurde Bendamustin als Monotherapie sowohl bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten als auch bei nicht vorbehandelten Patienten innerhalb von Studien geprüft.

Bei nicht-vorbehandelten (1st line) Patienten wurde Bendamustin nur vereinzelt als Monotherapie untersucht, da in der first-line Therapie in der Regel nach dem Prinzip der maximal effektivsten Therapie praktiziert wird, was meist eine Polychemotherapie bedeutet. Die einzig publizierte Studie zur Primärtherapie stammt aus dem Jahr 1975 (4). In dieser Studie wurden chemotherapienaive Patienten mit CLL (n=39) und multiplem Myelom (n=33) jeweils im Vergleich zu Cyclophosphamid behandelt. Die Dosierung betrug 25 mg täglich, dann nach

14 Tagen jeden 2. Tag für weitere 2 Wochen mit anschließender individueller Langzeittherapie. Umgerechnet auf einen 4-wöchigen Zyklus betrug die Dosierung 525 mg absolut, was bei einem Patienten mit durchschnittlich $1,7 \text{ m}^2$ Körperoberfläche einer Dosierung von ca. 300 mg/m^2 entsprechen würde. Leider fehlen detaillierte Aussagen zu Nebenwirkungen, jedoch standen Myelotoxizität und gastrointestinale Nebenwirkungen, sowie Venenreizungen und Thrombophlebitiden im Vordergrund. Bei der CLL lag die Remissionrate bei 80%, beim multiplen Myelom bei 70%.

Diese Studie wurde nicht nach heutigen strengen Kriterien durchgeführt und ist damit nur eingeschränkt interpretierbar, zumal auch die Patientenzahlen klein sind. Die Dosierung ist kumulativ betrachtet relativ hoch, dementsprechend waren hämatologische und gastrointestinale Toxizitäten dominierend. Die Venenreizung und Thrombophlebitiden lassen sich wahrscheinlich durch die damals gebräuchlichen Bolusgaben erklären, diese Nebenwirkungen treten bei den heutzutage üblichen 30-60 minütigen Infusionen nicht mehr auf.

Bei vorbehandelten Patienten (2^{nd} line bzw. $2^{\text{nd}+}$ line) wurden Monotherapiestudien in den Indikationen indolentes NHL (9, 28), aggressives NHL (80) und CLL (2, 29, 43) durchgeführt. Die Dosierungen in diesen Indikationen lagen kumulativ pro verabreichtem Zyklus zwischen 200 mg/m^2 und 300 mg/m^2 . Die Toxizitäten waren hauptsächlich Myelosuppression und gastrointestinale Nebenwirkungen, diese Nebenwirkungen waren bei kumulativen Dosierungen bis 240 mg/m^2 pro Zyklus im Bereich des Erwarteten und Handhabbaren, bei kumulativen Dosierungen von $250\text{-}300 \text{ mg/m}^2$ traten jedoch Septikämien mit Todesfolge auf. Die in diesen Studien therapierten Patientenkollektive waren größtenteils mit mehreren verschiedenen Chemotherapieschemata vorbehandelt, es handelte sich also um ein prognostisch ungünstiges Patientenkollektiv. Zudem hatten die Patienten durch die Vortherapien wahrscheinlich nur eine eingeschränkte Knochenmarkreserve, was die schweren Nebenwirkungen bei höheren Dosierungen erklären könnte. Offenbar sind Dosierungen $> 240 \text{ mg/m}^2$ bei vortherapierten hämatologischen Patienten nicht sicher durchführbar. Die mit der Monotherapie erzielten

Remissionsraten lagen zwischen 44% und 82%, die Remissionen hielten zum Teil bis zu 39 Monaten an.

Die Monoaktivität von Bendamustin ist erstaunlich hoch und scheint in dem Bereich zu liegen, der auch in Kombinationstherapien erreicht werden kann. Die Remissionsraten in vergleichbaren Patientenkollektiven mit neuen Substanzen als Monotherapie liegen für Fludarabin bei der CLL bei 50%, in der Indikation indolente NHL liegen die Ansprechraten für den monoklonalen Antikörper Rituximab bei 46-48% und für die radioimmunkonjugierten Antikörper Ibritumomab und Tositumomab bei 70-80% (11). In diesen mit Bendamustin durchgeführten Studien scheint das therapeutische Fenster aufgrund der Vorbehandlung und der damit eingeschränkten Knochenmarkfunktion der Patienten sehr eng zu sein, so daß Dosierungen über 240 mg/m² kumulativ pro Zyklus nicht überschritten werden sollten. Limitierender Faktor ist hier eindeutig die Hämatotoxizität und das damit verbundene Risiko von schweren Infektionen mit Todesfolge.

5.2. Wirkung in Kombination bei hämatologischen Tumoren

Die Polychemotherapie ist nach wie vor Standardtherapie in zahlreichen hämatologischen Indikationen. Alkylantien, insbesondere das Cyclophosphamid, sind ein wichtiger Bestandteil vieler Therapieschemata. Aufgrund der strukturellen Verwandtschaft wurde Bendamustin häufig gegen das Cyclophosphamid in den Indikationen indolentes NHL (33), multiples Myelom (4, 8, 59) und Morbus Hodgkin (30, 31, 32) mit der Fragestellung nach einer Verbesserung der Wirksamkeit oder des Toxizitätsspektrums ausgetauscht.

Bendamustin wurde mit folgenden Substanzen bei nicht vorbehandelten, chemotherapienaiven Patienten kombiniert: Vincristin + Prednisolon (BOP), Prednisolon (BP), Daunorubicin + Bleomycin + Vincristin (DBVB) sowie Doxorubicin + Bleomycin + Vincristin (ABVB).

Die Dosierung des Bendamustins war sehr unterschiedlich, mit 30-60 mg/m² an 5 Tagen oder 150 mg/m² an 2 Tagen, ein Vergleich ist daher schwierig. Die kumulative Gesamtdosis pro Zyklus lag zwischen 150 und 300 mg/m².

Die einzig publizierte randomisierte Phase-III Studie bei indolenten NHL verglich BOP mit COP, das Cyclophosphamid von COP wurde durch das Bendamustin ersetzt (33). Das Therapieansprechen war in beiden Armen vergleichbar, signifikante Unterschiede gab es zugunsten des Bendamustinarms bezüglich Zeit bis zur Progression für Therapieansprecher (84+ Monate) und weniger Leukozytopenie und Alopezie. Wenn man die Remissionsrate dieser 1st line Therapie mit BOP von 66% mit den Monotherapiearmen in den Vergleich zieht, so scheint die Kombinationstherapie wenig Vorteile zu zeigen. Lediglich in der Zeit bis zur Progression scheint man einen Erfolg sehen zu können, das spiegelt sich jedoch nicht im Gesamtüberleben wieder. Auch der Vergleichsarm COP ist nicht unkritisch zu betrachten, denn er gilt heutzutage nicht als Standardtherapie.

Beim multiplen Myelom liegen ausschliesslich Daten zur 1st line Kombinationstherapie mit Prednisolon (BP) vor. In einer randomisierten Phase-III Studie wurde BP mit MP (Melphalan + Prednisolon) verglichen (59). Bendamustin wurde hier mit 150 mg/m² an 2 Tagen dosiert. Signifikante Vorteile für BP zeigten sich bezüglich der Parameter komplette Remissionen, Zeit bis zum maximalen Therapieansprechen und progressionsfreies Überleben. Die Patientenzahl war für eine Phase-III Studie mit n=136 relativ klein und auch das Design der Studie, die Patienten bei erneuter Tumorprogression sozusagen gekreuzt mit der Substanz des anderen Therapiearmes zu behandeln, macht die Auswertbarkeit schwierig, da letztlich nicht alle Patienten protokollgemäss im Therapieplan überkreuzt worden sind. Als Schwachpunkt dieser Studie ist somit sicherlich das nicht konsequente Monitoring anzusehen, denn dadurch fehlen zahlreiche wichtige Informationen zur Interpretation der Daten.

Auch bei vorbehandelten Patienten wurden Studien in Kombinationstherapie in den Indikationen indolentes NHL (34, 42, 46, 48, 65, 67, 68, 79), aggressives NHL (41), CLL (50) und Morbus Hodgkin (32) durchgeführt.

Bendamustin wurde mit folgenden Substanzen kombiniert: Vincristin + Prednisolon (BOP), Mitoxantron, Etoposid, Idarubicin + Dexamethason, Fludarabin + Rituximab, Mitoxantron + Rituximab (BMR), Rituximab (BR), Methotrexat + Mitoxantron + Prednisolon (BMMP) sowie Daunorubicin + Bleomycin + Vincristin (DBVB).

Dies sind alles einzelne Studien, die unterschiedlichste Kombinationen teilweise ohne erkennbare Rationale und Systematik geprüft haben.

Die Dosierungen für das Bendamustin lagen bei 50-60 mg/m² Tag 1-5, 50-100 mg/m² Tag 1-3 sowie 90 mg/m² Tag 1+2. Somit lagen die kumulativen Gesamtdosen pro Zyklus bei 150-300 mg/m², was vergleichbar mit den Dosierungen der zuvor aufgelisteten Studien in der Primärtherapie ist.

Die Haupttoxizitäten waren Myelotoxizität, Übelkeit und Erbrechen sowie vereinzelt Exantheme. Im Vergleich auffallend gering war die Toxizität in der eigenen, in Frankfurt durchgeführten Studie mit Bendamustin in Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab, hier trat nur selten eine Granulozytopenie und als Infektionskomplikation nur eine bakterielle Pneumonie auf (68).

Das Therapieansprechen war bei allen Kombinationen bei diesem zum Teil stark vorbehandelten Patientenkollektiv sehr gut mit Remissionsraten von 59-98%.

Vergleicht man alle diese Kombinationsschemata, so ergibt sich eine Einteilung in 2 Gruppen : die Schemata mit und ohne monoklonalen Antikörper Rituximab. Die Remissionsraten in Kombination mit Rituximab sind mit 80 bis annähernd 100% auffallend hoch (46, 68, 79) und die Toxizität ist geringer als mit reinen chemotherapeutischen Kombinationen, die meist aus 3 verschiedenen Zytostatika bestehen. In-vitro Untersuchungen von Chow et al. aus Frankfurt hatten gezeigt, dass ein Synergismus zwischen Bendamustin und Rituximab besteht (13). Diese Kombination scheint daher eine ideales Zusammenspiel zwischen hoher Effektivität bei geringer Toxizität darzustellen.

Bei stark vorbehandelten Patienten konnten mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab höhere Remissionraten erreicht werden, als mit BOP in der first line Therapie. Es liegt daher nahe, diese Kombination gegen etablierte Standardtherapien in der Erstlinientherapie zu untersuchen, um zu prüfen, ob eine gleiche oder höhere Wirksamkeit sich in einer längeren Progressionsdauer oder Gesamtüberleben widerspiegelt. Der zweite wichtige Faktor eines solchen Vergleiches ist die Toxizität.

5.3. Wirkung als Einzelsubstanz bei soliden Tumoren

In der 1st line Therapie solider Tumore wird üblicherweise eine Polychemotherapie eingesetzt. Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium extensive disease ist der Einsatz einer Monotherapie gerechtfertigt, da es sich häufig um multimorbide Patienten handelt, die eine Polychemotherapie oft nicht mehr gut tolerieren würden. Daher wurde Bendamustin nur in der Indikation SCLC, aufgrund der tumorhemmenden Wirkung an murinen Tumormodellen, als Monosubstanz geprüft. Zwei Studien prüften unterschiedliche Applikationsschemata (27, 63), ein 4-tägiges Schema mit 70 mg/m² und ein 3-tägiges Schema mit 120 mg/m². Die kumulative Dosis pro Zyklus lag bei 240 und 280 mg/m². Diese Dosierungen wurden von den Patienten gut vertragen, Hämatotoxizität und gastrointestinale Nebenwirkungen traten nur selten und von geringer Ausprägung auf. Die Remissionen hielten jedoch nicht lange an. In der 1st line Therapie des SCLC ist derzeit eine platinhaltige Kombination als Standardtherapie anzusehen. Die in Kombination mit Carboplatin durchgeführte Dosisfindung (51) wird nach Abschluss der Phase-II Studie zeigen, ob die Remissionsdauer in der Kombination verlängert werden kann.

Bei bereits vorbehandelten soliden Tumoren wurde Bendamustin alleine sowohl beim SCLC (52) als auch beim Mammakarzinom (36, 38, 64) untersucht. Die Dosierungen lagen zwischen 120 mg/m² und 150 mg/m² an zwei aufeinander folgenden Tagen. Die kumulative Dosis pro Zyklus lag bei 240 bis 300 mg/m².

Im Vergleich zu den hämatologischen Tumoren wurden diese Dosierungen bei den Patienten mit soliden Tumoren sehr gut vertragen. Die Hämatotoxizität vom WHO Grad 3-4 lag bei unter 20% und auch gastrointestinale Nebenwirkungen waren selten (bei ca. 3% Grad 3-4) und meist moderat ausgeprägt. Lediglich eine Dosisintensivierung im Sinne eines verkürzten Therapieintervalles von 3 Wochen scheint eine Erhöhung der Hämatotoxizitätsrate mit sich zu bringen (38). Das Therapieansprechen lag beim SCLC bei 39% und beim Mammakarzinom bei 20-27%, was bei dieser meist schwer vorbehandelten Patientengruppe im palliativen Therapieansatz vergleichbar mit dem Ansprechen vieler etablierter Substanzen ist. Als Vorteil gegenüber anderen Substanzen, wie zum Beispiel Cyclophosphamid, ist die Tatsache anzusehen, daß Alopezie unter Bendamustin fast nicht auftritt, wohingegen dies eine typische Nebenwirkung des Cyclophosphamids ist. In der Studie, die BOP mit COP vergleicht (31), trat nach Cyclophosphamid diese Nebenwirkung signifikant häufiger auf. Da mit Bendamustin Monotherapie bei den soliden Tumoren nur Ergebnisse von wenigen Phase-II Studien vorliegen, kann der Stellenwert der Substanz nur in randomisierten Phase-III Studien endgültig bestimmt werden.

5.4. Wirkung als Kombinationstherapie bei soliden Tumoren

Bei soliden Tumoren ist die Polychemotherapie insbesondere in frühen Krankheitsstadien der wichtigste Grundstein. Beim Mammakarzinom galt das CMF-Schema (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil) lange Zeit als Standardtherapie. Auch hier lag es nahe, das Bendamustin gegen das Cyclophosphamid zu dieser Kombination zu untersuchen. So wurde eine Pilotstudie in der ehemaligen DDR durchgeführt, die die Kombination von Bendamustin mit Methotrexat und 5-Fluorouracil versus dem Standardschema CMF in der Primärtherapie des metastasierten Mammakarzinoms prüfte (10). Bendamustin wurde in der Dosierung 30 mg/m² Tag 1-8 eingesetzt, die kumulative Dosis pro Zyklus war 240 mg/m².

Die Therapie war effektiv, aber zu Toxizitäten liegen keine genaueren Angaben vor. Dieses Schema zeigte eine im Vergleich zu CMF verlängerte Zeit bis zur Progression. Dieses war die Basis einer unter der Leitung der Frankfurter Universitätsfrauenklinik nachfolgend durchgeführten grossen randomisierten Phase-III Studie, die diese Schemata unter strengen GCP-Kriterien an einer großen Patientenzahl untersuchte (56). Die abschliessenden Ergebnisse liegen derzeit noch nicht vor, sie werden den Stellenwert der Substanz in der Kombination BMF festigend bestimmen. Allerdings wäre zum Vergleich mit modernen Taxanhaltigen Schemata der abschliessende Vergleich zu einer Kombination mit Taxan und Anthrazyklin nötig, da diese Kombination inzwischen als die effektivste Therapie des Mammakarzinoms gilt und standardmäßig in der Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt wird (17). Taxane sind eine neue Klasse von Zytostatika, die ursprünglich aus Wirkstoffen von Eiben gewonnen wurden. Die Zytotoxizität der Taxane wird über die verstärkende Wirkung auf die Tubulin-Polymerisation vermittelt.

Bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten wurden Studien in Kombinationstherapie nur in der Indikation Mammakarzinom durchgeführt (55, 66, 71).

Bendamustin wurde mit folgenden Substanzen kombiniert: Doxorubicin + Vincristin (BDV), Mitoxantron sowie Gemcitabine.

Bendamustin wurde in einer kumulativen Gesamtdosis pro Zyklus von 125-375 mg/m² verabreicht.

Die Haupttoxizitäten waren Hämatotoxizität, Übelkeit und Erbrechen sowie Fatigue. Das Therapieansprechen lag bei ca. 50%, was den Remissionsraten anderer etablierter Therapieschemata entspricht (17). Allerdings sind diese Ergebnisse nur aus Phase-II Studien, sie können daher nicht mit den Ergebnissen heutiger randomisierter Phase-III Studien mit modernen Substanzen, wie den Taxanen, verglichen werden.

5.5 Toxizitätsprofil

Eine zytotoxische Substanz sollte idealerweise eine hohe Effektivität und ein günstiges Nebenwirkungsprofil besitzen. Aufgrund der Eigenschaft von zytotoxischen Substanzen, auch gesunde Zellen anzugreifen, ist eine Verabreichung ganz ohne unerwünschte Effekte nicht möglich.

Die Nebenwirkungen werden unterteilt in hämatologische und nicht-hämatologische Nebenwirkungen. Zu den relevantesten Nebenwirkungen von Zytostatika gehören Leukozytopenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie.

Bendamustin zeigt, wie alle Alkylanzien und Purinanaloga, eine ausgeprägte Wirkung auf das blutbildende System. Die Hämatotoxizität ist die dominierende unerwünschte Wirkung des Bendamustins, wobei die Ausprägung mit der kumulativen Dosis pro Zyklus (38, 43), der Vorbehandlung der Patienten (7) und dem Applikationsmodus (9, 74) zu korrelieren scheint.

So liegen die Raten von schwerwiegenden (WHO Grad 3-4) Leukozytopenien je nach Indikation, Dosierung, Vorbehandlung und Applikationsschema zwischen 4% und 51%. Schwere Thrombozytopenien treten in 6 bis 30% der Fälle auf, wobei eine kumulative Toxizität zu vermuten ist (38). Anämie ist eine unter Bendamustin eher selten auftretende Nebenwirkung. Bei soliden Tumoren scheint die Hämatotoxizität auch bei höheren Dosierungen deutlich seltener und milder ausgeprägt aufzutreten als bei hämatologischen Tumoren (38, 43).

Bei den nicht-hämatologischen Nebenwirkungen scheinen gastrointestinale Erscheinungen im Vordergrund zu stehen. Übelkeit und Erbrechen in verschiedenen Häufigkeiten (meist um die 20%) und Ausprägungsgraden sind die dominierenden nicht-hämatologischen Toxizitäten in jeder publizierten Studie. Dies korreliert mit den Ergebnissen der Tierversuche zur akuten Toxizität (21). Andere Nebenwirkungen, wie Venenreizungen, Hautexantheme und Asthenie sind selten und meist mild ausgeprägt, sie wurden nur vereinzelt in Studien berichtet (33, 61, 65). Thrombophlebitiden traten gehäuft lediglich bei der inzwischen obsoleten Bolusapplikation auf (61). Auch hier kann eine

Korrelation zu den Ergebnissen aus Tierversuchen hergestellt werden, da Bendamustin hier weit häufiger zu lokalen Nekrosen und Ulzera an der Injektionsstelle als Cyclophosphamid führte (72). Positiv zu bemerken ist die Tatsache, dass Alopezie unter Bendamustin kaum, und wenn, dann nur moderat (WHO Grad 1), aufzutreten scheint (28).

Unter Berücksichtigung der zu erwarteten hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizität sollte die Therapieplanung insbesondere die Faktoren Indikation und Vortherapie berücksichtigen. Die Wahl eines Kombinationspartners ist schwierig, da mit Bendamustin in Kombinationstherapie nur wenige systematische Dosisfindungen durchgeführt wurden. Lediglich die Kombination mit Carboplatin bei SCLC (51) und die Kombination mit Mitoxantron und Prednisolon mit und ohne Rituximab (57, 79) wurden systematisch in Dosisfindungsstudien untersucht. Der ideale Kombinationspartner sollte keine überkreuzenden Toxizitäten aufweisen und synergistisch wirken.

Die Kombination mit einem monoklonalen Antikörper (z.B. Rituximab) scheint nach bisherigen Erfahrungen ideal zu sein, da dieser in vitro synergistisch wirkt (11) und kein überschneidendes Toxizitätsprofil zu Bendamustin zeigt (68). Eine weitere Überprüfung dieses Chemo-immuntherapeutischen Therapieansatzes erscheint daher sinnvoll.

5.6 Zukunftsperspektiven

Bendamustin ist eine Substanz, die unter Berücksichtigung der chemischen Struktur sowohl der Substanzgruppe der Alkylanzien, als auch der Substanzgruppe der Purinanaloga zugeordnet werden kann. Die Tatsache, dass Bendamustin eine inkomplette Kreuzresistenz mit anderen Alkylanzien (Cyclophosphamid, Melphalan und Carmustin) zeigt (76), eröffnet neue Einsatzmöglichkeiten. Die ausgeprägte Wirkung auf die Zellen der B-Zellreihe (74) lässt die Prüfung der Substanz insbesondere bei den Erkrankungen der B-

Zellreihe, wie den Non-Hodgkin Lymphomen, als besonders sinnvoll erscheinen.

Haupttoxizitäten sind Hämatotoxizität und gastrointestinale Toxizität. Diese sind zum Teil bei einigen Erkrankungen schwer voraussagbar, wie zum Beispiel bei der CLL (7, 43). Die Dosierung kann daher offensichtlich nicht pauschal bestimmt werden, sondern muss bei verschiedenen Erkrankungen unterschiedlich gehandhabt werden.

Die Weiterentwicklung der Substanz bei den niedrig malignen Non-Hodgkin Lymphomen, was sicherlich als die Hauptindikation für das Bendamustin angesehen werden kann, liegt aufgrund der bisher vorliegenden Daten nahe: die Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab scheint die effektivste, sicherste und innovativste Therapie mit Bendamustin zu sein (67). Die Hinzunahme eines weiteren Zytostatikums, wie zum Beispiel das in einer Studie zusätzlich gegebene Mitoxantron (79), muß noch bezüglich eines Vorteils in der Dauer der Remission oder des Gesamtüberlebens geprüft werden. Derzeit zeigt eine Hinzunahme von Mitoxantron keine Steigerung der Effektivität, dafür aber der hämatologischen Toxizität. Die abschliessenden Daten von zukünftigen Phase –II und –III Studien werden zeigen, welche Kombination die besten Ergebnisse bringt, um dann in einer randomisierten Studie gegen die aktuelle Standardtherapie geprüft zu werden.

Bei der CLL liegen bisher wenige Daten vor. Die Ergebnisse sind vielversprechend, jedoch kann der Stellenwert der Substanz in dieser Indikation erst nach dem Vorliegen von Daten aus großen Studien festgelegt werden. Derzeit wird Bendamustin in einer großen, internationalen Phase-III Studie in der 1st line Therapie gegen Chlorambucil geprüft.

Beim multiplen Myelom konnte gezeigt werden, dass Bendamustin bei den Patienten, die für eine Hochdosistherapie nicht in Frage kommen und eine konventionelle Chemotherapie erhalten, dem bisher als Standard geltenden Schema Melphalan+Prednisolon signifikant überlegen ist (59). Dennoch lässt die kleine Patientenzahl und das durch das Cross-over Design der Studie nicht

signifikant längere Gesamtüberleben noch nicht die Konsequenz zu, Bendamustin als neue Standardtherapie zu bezeichnen. Auch der Ansatz als Rezidivtherapie nach Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation ist überprüfenswert, denn für dieses Patientenkollektiv gibt es derzeit keine Standardtherapie. Dosisfindungsstudien in Monotherapie oder in Kombination mit Thalidomid laufen bereits in Deutschland. Thalidomid ist auch als Contergan bekannt. In Studien konnte eine antiangiogenetische Wirkung nachgewiesen werden, die die Grundlage für die Prüfung der Substanz als Antitumorthherapie darstellte. Inzwischen sind auch neue Substanzen mit innovativen Wirkmechanismen in klinischen Prüfungen. Die Ergebnisse dieser Studien sind mit Spannung zu erwarten und werden richtungsweisend für neue, innovative randomisierte Studien sein.

Beim Morbus Hodgkin sind keine neuen Studien durchgeführt worden. Letzlich gibt es auch keine Daten zur Wirksamkeit von Bendamustin alleine bei dieser Erkrankung und es ist auch nicht zu erwarten, dass weitere Prüfungen durchgeführt werden.

Alkylantien sind bereits seit langer Zeit eine wichtige Säule in der Therapie der soliden Tumore. Daher lag es auch nahe, Bendamustin bei diesen Tumoren zu prüfen. Bereits in frühen Studien wurde Bendamustin beim Mammakarzinom geprüft. Der Austausch von Bendamustin im klassischen CMF-Schema zeigte in einer Pilotstudie eine signifikant längere Zeit bis zur Progression (66). Daher wurde Bendamustin in einer großen, internationalen Phase-III Studie geprüft, die abschliessenden Ergebnisse liegen allerdings noch nicht vor.

Beim SCLC wurden Studien mit geringer Fallzahl durchgeführt, die zeigten, dass Bendamustin wirksam ist (27, 51, 63). Dies ist bei dieser chemosensiblen Tumorart zu erwarten gewesen, der Vorteil der Bendamustintherapie scheint aber die gute Verträglichkeit zu sein. Auch in dieser Indikation liegen zu wenige Daten vor, um die Rolle der Substanz voraussagen zu können. Die Kombination mit Carboplatin sollte mit der Standardtherapie aus einem Platinderivat und

Etopsid verglichen werden, um zu sehen, ob die gleiche Effektivität bei besserer Verträglichkeit erreicht werden kann.

Zusammenfassend ist die am intensivsten untersuchte Erkrankung das niedrig maligne Non-Hodgkin Lymphom. Es macht daher nicht nur vom theoretischen wissenschaftlichen Ansatz her Sinn, diese Indikation weiterzuentwickeln, sondern auch von der Datenlage her, die systematisch aufgebaut wurde.

Bendamustin ist eine facettenreiche Substanz, die das Spektrum an bestehenden Antitumorthérapien sinnvoll erweitert. Die nächsten Jahre werden durch viele zu erwartende Studienergebnisse zeigen, ob Bendamustin einen Stellenwert als Standardtherapie haben wird, insbesondere bei den Non-Hodgkin Lymphomen.

6. Zusammenfassung

Bendamustin ist eine Substanz, die seit über 40 Jahren in den Indikationen Non-Hodgkin Lymphom, CLL, multiples Myelom, Morbus Hodgkin, Mammakarzinom und SCLC eingesetzt wird, die jedoch erst nach der Wiedervereinigung Deutschlands systematisch neu entwickelt wurde.

Die Wirksamkeit der Substanz als Monotherapie wurde, mit Ausnahme des Morbus Hodgkin, in allen Indikationen nachgewiesen. Obwohl in der Monotherapie hier keine Ergebnisse von randomisierten Studien vorliegen, ist der Stellenwert von Bendamustin als Einzelsubstanz eindeutig belegt, denn es wird als Monotherapie meist in fortgeschrittenen Therapiestadien eingesetzt, in denen es kaum Standardtherapieempfehlungen gibt. Die Ergebnisse in diesen Therapiesituationen sind insbesondere bei NHL beeindruckend (9, 28) und mit den Ergebnissen von Polychemotherapien in früheren Stadien der Erkrankung zu vergleichen (11). Beim Mammakarzinom wird Bendamustin als Monotherapie hauptsächlich palliativ eingesetzt, (36, 38, 64). Der Vorteil gegenüber anderen vergleichbaren Substanzen liegt in der Tatsache, daß Bendamustin kaum Alopezie und Organtoxizität verursacht, so dass die Patientinnen bezüglich Lebensqualität profitieren.

In allen Indikationen sind oben beschriebene verschiedenste Kombinationsschemata geprüft worden. In-vitro konnte gezeigt werden, dass Bendamustin mit dem Purinanalogen Cladribin sowie mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab synergistisch wirkt. Die Kombination mit einem Purinanalogen erwies sich klinisch zwar als sehr effektiv, aber durch das überschneidende Toxizitätsprofil ist sie mit schweren Nebenwirkungen verbunden (49). Als besonders günstig erwies sich bei den NHL die Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab (68, 79). Die Kombination ist mit Ansprechraten von über 90% hocheffektiv und die Nebenwirkungen waren selten und nur von geringer Ausprägung. Dieses ist die einzige Bendamustin-Kombination, die systematisch vom Labor bis zur klinischen Prüfung entwickelt wurde. Die Prüfung dieser Kombination in

prospektiv randomisierten Studien ist für die Weiterentwicklung der Substanz der logische nächste Schritt.

Eine Indikationserweiterung erscheint insbesondere beim multiplen Myelom und bei der CLL sinnvoll. Die Ergebnisse der vorliegenden Studien zeigen, dass Bendamustin auch bei diesen Erkrankungen der B-Zellreihe sehr effektiv ist (2, 29, 59). Beim Mammakarzinom liegt der Stellenwert der Substanz eher in der Monotherapie als palliativer Ansatz (38, 64). Die Ergebnisse der Phase-III Studie in der BMF Kombination werden mit Spannung erwartet, jedoch sind die Therapiestandards in dieser Indikation inzwischen durch neue Substanzen, wie den Taxanen, modifiziert, so dass nur eine Prüfung gegen einen modernen Therapiestandard den Stellenwert des Bendamustins realistisch bestimmen könnte.

Die Prüfung des Stellenwertes bei soliden Tumoren wäre insbesondere beim SCLC interessant, sofern gezeigt werden kann, dass die Substanz äquipotent ist und eine bessere Verträglichkeit aufweist.

Das Toxizitätsprofil der Substanz ist ausreichend belegt. Die Haupttoxizität ist die Hämatotoxizität im Sinne von Leukozytopenie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie. Als nicht-hämatologische Toxizität sind Übelkeit und Erbrechen dominierend. Die Toxizitäten sind in der Regel geringer Ausprägung, gut handhabbar und kontrollierbar. Langzeiteffekte sind bisher nicht bekannt, eine kumulative Thrombozytopenie ist anzunehmen (64), jedoch nicht an großen Patientenzahlen belegt. Bisher sind keine Zweittumoren als Langzeiteffekt dokumentiert worden, dies mag an der zum Teil erst relativ kurzen Nachbeobachtungszeit der in neueren Zeiten systematisch durchgeführten Studien liegen.

Als Hauptindikation stellen sich die Non-Hodgkin Lymphome dar. In dieser Indikation dominiert die Zahl der durchgeführten Studien. Die Kombination mit Rituximab könnte eine sinnvolle mögliche Vergleichstherapie zur derzeitigen

Standardtherapie darstellen. Ein Stellenwert als Standardtherapie kann der Substanz derzeit allerdings noch nicht zugesprochen werden.

Die Substanz scheint insbesondere in der Kombination mit Rituximab bei NHL ein ideales Profil zu erfüllen: hohe Effektivität in Einklang mit einem patientenfreundlichen Toxizitätsprofil.

6.1 Summary

Bendamustin is a substance, which has been used for more than 40 years in indications like non-Hodgkin's lymphoma, CLL, multiple myeloma, Hodgkin's disease, breast cancer and SCLC, however this drug was only systematically developed after the reunification of Germany.

The efficacy of the drug in monotherapy was proved in all indications, except for Hodgkin's disease. Although there is no data in monotherapy from randomized trials, the particular importance of Bendamustin as a single agent is clearly proven, as it is mostly used in progressive stages of the diseases as monotherapy, where standard therapy options are rare. The results in these therapeutic situations are impressive, especially in NHL (9, 28), as well as they are comparable with the results of other polychemotherapy regimen in earlier stages of the diseases (11). In breast cancer Bendamustin as monotherapy is mainly used in a palliative setting (36, 38, 64). The advantage versus other comparable drugs is attributed to the fact that Bendamustin causes hardly alopecia and organ toxicity, resulting in a profit for the patients in terms of quality of life.

Various above mentioned combination schedules were studied in all those indications. In-vitro data showed that Bendamustin acts synergistic with the purinanalogue Cladribin as well as with the monoclonal antibody Rituximab. The combination with a purinanalogue was very effective in patients, but related with severe side effects due to an overlapping toxicity profile (49). The combination with the monoclonal antibody Rituximab turned out to be very favourable (68, 79). With remission rates of more than 90%, this combination is highly effective and moreover side effects are rare and mild. This is the only combination schedule with Bendamustin that was developed systematically from the laboratory to clinical studies. Testing this combination in prospective randomized studies is the next logical step for the development of this drug.

Extension of indications seems especially reasonable in multiple myeloma and CLL. Results of the available studies show that Bendamustine is also highly effective in malignancies deriving from B-cell lines (2, 29, 59). The role of the drug in breast cancer is rather in monotherapy as palliative therapy (38, 64). The results of the phase-III study in the combination schedule BMF are awaited, however standard treatment has been modified in this indication due to the introduction of new drugs like the taxanes, so that the role of Bendamustine would have to be re-defined, testing against modern therapy schedules.

Proving the role of this substance in solid tumours would be especially interesting in SCLC, provided the drug shows comparable efficacy with better tolerability.

The toxicity profile of the drug is sufficiently proven. Main toxicity is hematotoxicity defined as leukocytopenia, granulocytopenia and thrombocytopenia. In terms of non-hematologic toxicity, nausea and vomiting are dominant. Toxicity is generally mild, manageable and controllable. Late effects are so far unknown, a cumulative thrombocytopenia is assumed (64), yet not proved in larger number of patients. So far, secondary malignancies are not documented as late effects, but this might be due to the relatively short follow-up periods in the recently performed systematic studies.

The main indication is non-Hodgkin lymphomas. The majority of studies was performed in this indication. Combination with Rituximab could be a reasonable therapy to be compared to the current standard therapy. However, Bendamustine can currently not be called standard therapy.

Bendamustine seems to show an ideal product profile particularly in combination with Rituximab in NHL: high efficacy in harmony with a patient-friendly toxicity profile.

7. Literaturverzeichnis

1. Adair F.E., Bagg H.J.: Experimental and clinical studies on the treatment of cancer by dichlorethylsulfide (mustard gas). Ann Surg 1931; 93: 190-199
2. Aivado M., Schulte K., Henze L., Burger J., Finke J., Hass R.: Bendamustine in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Results and Future Perspectives. Seminars in Oncology, Vol 29, No 4, Suppl 13 (August), 2002: pp 19-22
3. Amlacher R., Weber H., Preiss R., Hoffmann H.: Pharmacokinetically guided dose escalation in phase I studies: a retrospective analysis for the antineoplastic agents bendamustine and mitoguazone. Int J Exp Clin Chemother, 1991; 4/3: 153-159
4. Anger G., Fink R., Fleischer J., Hesse P., Krug K., Raderecht C., Rieche K., Subert L., Wutke K.: Vergleichsuntersuchungen zwischen Cytostasan und Cyclophosphamid bei der chronischen Lymphadenose, dem Plasmozytom, der Lymphogranulomatose und dem Bronchialkarzinom. Dtsch Gesundheitswesen 30/27: 1280-1285, 1975
5. Armitage J.O.: New approach to classifying NHL: Clinical features of the major histologic subtypes. JCO, Vol. 16, No 8, p. 2780-2795, 1998

6. Baumgart J., Güttner J., Zborowska E., Czarnomska A.: Biological characterization of three new spontaneous mouse lymphomas and comparison with the leukemia P388. Arch Geschwulstforsch 58/4: 223-233, 1988
7. Bergmann M., Herold M., Emmerich B., Boening L., Wilhelm M., Hallek M.: Severe hematological and non-hematological toxicity but good efficacy of bendamustine (B) in pretreated patients with CLL- results of a phase I study of the German CLL Study Group (GCLLSG). EHA (Abstract 0833), 2002.
8. Blumenstegel K., Ruffert K., Fricke H., Kath R., Höffken K.: Bendamustin vs melphalan in the primary treatment of multiple myeloma (MM). A randomized prospective study. J Cancer Res Clin Oncol 124:R68, 1998 (suppl) (abstr)
9. Bremer K.: High rates of long-lasting remissions after 5-day bendamustine chemotherapy cycles in pre-treated low-grade non-Hodgkin's-lymphomas. J Cancer Res Clin Oncol (2002) 128: 603-609.
10. Brockmann B., Geschke E., Schmidt U.M., Ebeling K.: Therapieergebnisse und toxische Nebenwirkungen der Kombination Cytostasan, Adriamycin und Vincristin als 'second line'-Therapie beim metastasierten Mammakarzinom -Therapeutic results and toxic side effects of the combination of cytostasan, adriamycin and vincristin as second-line therapy of metastatic breast cancer. Geburtshilfe Frauenheilkd 51/5: 383-386, 1991

11. Cheson B.D.: Hematologic Malignancies: New Developments and Future Treatments. *Seminars in Oncology*, Vol 29, No 4, Suppl 13 (August), 2002: pp 33-45.
12. Chow K.U., Boehrer S., Geduldig K., Krapohl A., Hoelzer D., Mitrou P.S., Weidmann E.: In vitro induction of apoptosis of neoplastic cells in low-grade non-Hodgkin's lymphomas using combinations of established cytotoxic drugs with bendamustine. *Haematologica* vol. 86(5):May 2001
13. Chow K.U., Sommerlad W.D., Boehrer S., Schneider B., Seipelt G., Rummel M.J., Hoelzer D., Mitrou P.S., Weidmann E.: Anti-CD20 antibody (IDEC-C2B8, rituximab) enhances efficacy of cytotoxic drugs on neoplastic lymphocytes in vitro: role of cytokines, complement, and caspases. *Hematologica* vol. 87(1): January 2002.
14. Desikan K.R., Dhodapkar M.V., Munshi N.C.: Recent advances in the treatment of multiple myeloma. *Curr Opin Hematol* 6:216-221, 1999
15. Drach J., Kaufmann H., Urbauer E.: The biology of multiple myeloma. *J Cancer Res Clin Oncol* 126:441-447, 2000
16. Evans W.E., Rodmann J., Relling M.V., Crom W.R., Rivera G.K., Crist W.M., Pui C.H.: Individualized dosages of chemotherapy as a strategy to improve response for acute lymphocytic leukemia. *Semin Hematol* 1991; 28 (suppl 4):15-21
17. Friedrichs K., Hölzel F., Jänicke F.: Combination of taxanes and

Literaturverzeichnis I 7

an interim report. *Eur J Cancer* 38 (2002): 1730-8
18. Gandhi V.: Metabolism and Mechanisms of Action of Bendamustine:

Rationales for Combination Therapies. Seminars in Oncology, Vol 29, No 4, Suppl 13 (August), 2002: pp 4-11

19. Gilman A., Philips F.S.: The biological actions and therapeutic applications of beta-chlorethyl amines and sulfides. Sciences 1946; 103: 409-415.
20. Gutsche W., Jungstand W., Wohlrabe K.: Vergleich der Wirkung von IMET 3393 mit Chlorambuzil an einer Reihe von Transplantationstumoren. Zbl. Pharm. 110 (1971) Heft 10.
21. Gutsche W., Baumgart J.: Neuere Ergebnisse über die antineoplastische Wirksamkeit von Cytostasan an experimentellen Tumoren (unveröffentlicht).
Jena: 1988 (data on file ribosepharm GmbH)
22. Haase D., Preiss R., Sohr R.: Untersuchungen zur Plasmaeiweißbindung von Bendamustin (Cytostasan®) and Ambazon (Studies on plasma protein binding of bendamustine (Cytostasan®) and ambazone). Z Klin Med 45/14: 1267-1271, 1990
23. Härtl A., Hillesheim H. G., Kirchner E.: Pharmakologische Untersuchung eines neuen, zytostatisch wirksamen Präparates, IMET 3393. Zbl. Pharm. 110 (1971) Heft 10.
24. Härtl A., Hoffmann H.: Akute Toxizitätsprüfung von Cytostasan an Labornagern. Jena, 1989; (data on file ribosepharm GmbH)

25. Hartmann M., Zimmer Ch.: Investigation of cross-link-formation in DNA by the alkylating cytostatica IMET 3106, 3393 and 3943. Biochem. Biophys. Acta 287 (1972) 386-389
26. Heck H.K., Preiß J.H., Schmidt P.: Bendamustine (B) and Mitoxantron (MITX) in the Treatment of low-grade Non-Hodgkin-Lymphoma (NHL). J Cancer Res Clin Oncol 124/Suppl: R147, 1998
27. Heider A., Köster W., Grote-Kiehn J., Bremer K., Wilke H., Niederle N.: Bendamustine in untreated small cell lung cancer (SCLC): Efficacy and toxicity. Eur J Can Vol 35, Suppl. 4 : 254, 1999
28. Heider A., Niederle N.: Efficacy and toxicity of bendamustine in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphomas. Anticancer Drugs 12: 725-729, 2001
29. Henze L., Aivado M., Burger J., Kuendgen A., Strupp C., Schulte K., Kronenwett R., Finke J., Haas R.: Bendamustine is an effective and Well Tolerated Therapy in Heavily Preteated Patients with B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood 2002 Vol. 100 (11): 388a (Abstract 1507)
30. Herold M., Siebert S., Schulze A., Keinert K., Anger G., Boewer C., Franke A., Gauch G., Grahl D., Kath R., Krc I., Schott G., Schüritz P., Schwenke H.: Reduced combined modality treatment for Hodgkins's

Literaturverzeichnis I 7 |

77/Suppl 2: S90 (Abstr. 357), 1998
31. Herold M., Anger G., Höche D., Kästner R.: Vorläufige Ergebnisse einer zyklisch-alternierenden Chemotherapie (CVPP/DBVCy) bei fortgeschrittenem Morbus Hodgkin. Med. Klein 82/10: 345-349, 1987

32. Herold M., Keinert K., Anger G.: Risk Adapted Combined Radio- and Chemotherapy in Hodgkin's Disease – 10 Year Follow Up. *Onkologie* 22: 310-313, 1999
33. Herold M., Schulze A., Niederwieser D., Franke A., Fricke H.J., Richter P., Freund M., Ismer B., Dachsel K., Boewer C., Schirmer V., Weniger J., Pasold R., Winkelmann B., Klinkenstein C., Schulze M., Arzberger A., Bremer K., Hahnfeld S., Müller C., Müller Chr.: BOP Versus COP in Advanced Indolent Lymphomas – Results of a Randomized Multicenter Phase III Study of the East German Study Group Hematology/Oncology (OSHO). *Blood* 2002 Vol. 100 (11): 82b (Abstract 3082)
34. Hesse G., Schulze W., Wachtel E.: Zur Methodik der Bestimmung alkylierender Aktivitäten von N-Lasten mit Nitrobenzylpyridin (NBP) in biologischem Material - On the Methodology of the Determination of Alkylating Activities of Nitrogen Mustards with Nitrobenzylpyridine (NBP) in Biological Material. *Pharmazie* 36/9: 609-612, 1981

35. Höche D., Wutke K., Anger G., Herold M., Kästner R., Stobbe H., Ihle R., Andres J., Raderecht C., Schleusner A., Schott G., Jorke D., Ruffert K., Jahn H., Mey U., Franke A., Uhlemann R., Konrad H., Anders O., Krug K., Stenzel L., Rohrberg R., Subert R.: Vergleichende Untersuchung zur Wirksamkeit des DBVCy-Protokolls (Daunoblastin, Bleomycin, Vincristin, Cytostasan) mit dem ABVD-Protokoll beim fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphom. Arch Geschwulstforsch 4/4: 333-342, 1984

36. Höffken K., Merkle K., Schönfelder M., Anger G., Brandtner M., Ridwelski K., Seeber S.: Bendamustine as salvage treatment in patients with advanced progressive breast cancer: a phase II study. J Cancer Res Clin Oncol 124/11: 627-632, 1998

37. Horn U., Härtl A., Güttner J., Hoffmann H.: Toxicity of the alkylating agent bendamustine. Arch Toxicol, 1985; Supple 8: 504-506.
Janowski K., Görke U., Zschorn E.M., Hothorn L., Schlicher J.: Chronische Toxizitätsprüfung der Substanz Cytostasan im Vergleich zu Chlorambucil an der Ratte. Graupa, 1985; data on file ribosepharm GmbH.

38. Jamitzky T., Lange O.F.: Third-line chemotherapy with bendamustin for metastatic breast cancer - A prospective pilot study. Eur J Cancer 32A/Suppl 2: p47, 1996

39. Janowski K., Görke U., Zschorn E.M., Hothorn L., Schleicher J.: Chronische Toxizitätsprüfung der Substanz Cytostasan im Vergleich zu Chlorambucil an der Ratte (Bendamustine 3-month oral toxicity study in rats) [unpublished]. Graupa: 1985
40. Josting A., Diehl V.: Early-stage Hodgkin's disease. *Curr Oncol Rep* 3:279-84, 2001
41. Kahl C., Herold M., Höffkes H.G., Franke A.: Bendamustine, Methotrexate, Mitoxantrone, and Prednisolone (BMMP) for the Treatment of Relapsed or Refractory High-Grade Non-Hodgkin's-Lymphoma. *Onkologie* 20: 406-408, 1997
42. Kath R., Blumenstengel K., Fricke H.J., Peters H.D., Höffken K.: Bendamustin, Vincristin, Prednisolon (BOP) in der Therapie von fortgeschrittenen niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphomen. *Dtsch. Med Wschr.* 2001; 126: 198-202
43. Kath R., Blumenstengel K., Fricke H.J., Höffken K.: Bendamustine monotherapy in advanced and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol* (2001) 127: 48-54
44. Kalil N., Cheson B.D.: Chronic lymphocytic leukemia. *Oncologist* 4:352-369, 1999
45. Kim S., Rummel M., Chow K.U., Al-Bartran S., Kofahl-Krause D., Welzlau M., Mitrou P.S.: Bendamustine plus Rituximab is highly effective in the treatment of advanced low-grade and mantle cell survival. *Proc ASCO*, Vol 22, Abstract 2830, 2003
46. Kirchner H., Geade B., Steinhauer E. U., Panagiotou P., Sosada M.:

Chemoimmunotherapy with Fludarabine, Bendamustine and Riuximab for Relapsed Low Grade malignant Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood, Vol 98, No 11 (Abstract 568), 2001

47. Kohn K.W., Spears C.L., Doty P.: Interstrand cross-linking of DNA by nitrogen mustard. J Mol Biol 1966; 19: 266-288
48. König U., Junghanss C., Decker S., Kortus B., Wilhelm S., Steiner B., Heussner P., Lakner V., Freund M.: Response of refractory and relapsed low grade Non-Hodgkin's Lymphoma and chronic lymphocytic leukemia to Dexamethasone-Bendamustine, a bendamustinehydrochloride containing regimen. Ann Oncol 10/Suppl 3: 132 (Abstr. 479), 1999
49. Koenigsmann M., Knauf W.U., Herold M., Kahl C., Jentsch-Ullrich K., Franke A.: Fludarabine and bendamustine in refractory / relapsed low-grade lymphoma – a multicenter phase I/II trial by the East German Study Group for hematology and oncology (OSHO). Ann Oncol 13 (Suppl 2): 143 (Abstr. 504), 2002
50. Koeppeler H., Heymanns J., Pandorf A., Weide R.: Bendamustine Plus Mitoxantrone. A New Effective Treatment for Advanced Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL): Results of a Phase I/II Study. Blood 2002 Vol. 100 (11): 388a (Abstract 1505)
51. Köster W., Stamatis G., Hillejan L., Delfs C., Bremerich L., Niederle N., Wilke H., Stahl M.: Phase-I-Trial with carboplatin in combination with bendamustine in untreated patients with metastatic small cell lung cancer. Proc ASCO Vol. 21, 2002: 222b (Abstr. 2708)

52. Köster W., Rudolph R., Stahl M.: Bendamustin (Ribomustin) chemotherapy in platinum pretreated small cell lung cancer patients (extensive disease). J Cancer Res Clin Oncol 128/Suppl 1: P370, 2002
53. Kreienberg R., Alt D.: Brustkrebs – Krankheitsbild und Therapie. In: R. Kreienberg et al., (Hrsg.): Management des Mammakarzinoms. Springer, Heidelberg 1998: 1-5
54. Matthias M., Preiss R., Sohr R., Possinger K.: Pharmacokinetics of bendamustine in patients with malignant tumors. Proc ASCO 14: Abstract 1476, 1995
55. Meyer A, Grischke EM, Wallwiener D, Bastert G: Response and toxicities of chemotherapy with gemcitabine and bendamustine in advanced ovarian and breast cancer. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. - 23. Deutscher Krebskongreß, Berlin, 8.-12. Juni 1998, Abstract P1.09.28. J Cancer Res Clin Oncol 124/Suppl: R123, 1998
46. Minckwitz v. G., Souchon R., Kleeberg U.R., Marschner N., Becker M., Merckle KH.: Bendamustin, MTX, 5-FU (BMF) vs. Cyclophosphamide, MTX 5-FU (CMF) as First Line Therapy of Metastatic Breast Cancer. A Safety Interim Analysis. Proc ASCO Vol. 19, 2000:120a (abst 465)
57. Nickenig C., Emmerich B., Reiser M., Abenhard W., Hiddemann W. Dreyling M.H.: Mitoxantrone/Bendamustine/Prednisolone (MBP) in Indolent Lymphomas – Clinical Results of a Phase I/II Study. Ann Oncol 13 (Suppl2): 143(Abstr.503), 2002

58. Ozegowski W, Krebs D: IMET 3393, γ -[1-Methyl-5-bis-(β -chloräthyl)-aminobenzimidazolyl-(2)]-buttersäurehydrochlorid, ein neues Zytostatikum aus der Reihe der Benzimidazol-Loste. Zbl Pharm 110/10: 1013-1019, 1971
59. Pönisch W., Niederwieser D.: Bendamustine in the Treatment of Multiple Myeloma: Results and Future Perspectives. Seminars in Oncology, Vol 29, No 4, Suppl 13 (August), 2002: pp 23-26
60. Preiss R., Sohr R., Matthias M., Brockmann B., Hüller H.: Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Bendamustin (Cytostasan) am Menschen. Pharmazie 40/11 (Sonderdruck): 782-784, 1985
61. Preiss R., Matthias M.: Kurzcharakterisierung des Toxizitätsprofiles von Bendamustinhydrochlorid auf der Grundlage einer Phase-I-Studie (93B01) (study in progress). Leipzig: 17. Februar 1995 (data on file)
62. Price C.C.: Chemistry of alkylation. In: Sartorelli AC, Johns DG (eds.). Handbook of exp Pharmacology 38/2. Antineoplastic and immunosuppressive agents. Springer, Berlin 1975; 1-5
63. Reck M., Haering B., Koschel G., Kaukel E., von Pawel L., Gatzemeier U.: Chemotherapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen und kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit Bendamustin – Eine Phase II Studie. Pneumologie 52 (1998) 571-574
64. Reichmann U., Zeeb C., Bokemeyer C., Huober J., Wallwiener D., Bamberg M.: Bendamustine is a safe and effective treatment option for pretreated patients with metastatic breast cancer: Results of a phase II study. J Cancer Res Clin Oncol 128/Suppl 1: P263, 2002

65. Ruffert K., Jahn H., Syrbe G., Stauch M., Jorke D., Kühn R.: Cytostasan (Bendamustin) in der Alternativtherapie maligner Non-Hodgkin-Lymphome. Z. Klin. Med. 44 (1989), Heft 8, 671-674
66. Ruffert K.: Primäre Chemotherapie des metastasierenden Mammakarzinoms mit Bendamustinhydrochlorid, Methotrexat und Fluorouracil versus Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil. Zentralbl Chir 123/Suppl 5: 156-158, 1998
67. Ruffert K: Therapy of low grade Non-Hodgkin's-Lymphoma (NHL) with bendamustine and oral etoposide. VII International Conference on Malignant Lymphoma. Ann Oncol 10/Suppl 3: 125 (Abstr. 452), 1999
68. Rummel M., Mitrou P.S., Hoelzer D.: Bendamustine in the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma: results and Future Perspectives. Seminars in Oncology, Vol 29, No 4, Suppl 13 (August), 2002: pp 27-32
69. Rummel M., Chow K.U., Hoelzer D., Mitrou P.S., Weidmann E.: In Vitro Studies With Bendamustine: Enhanced Activity in Combination With Rituximab. Seminars in Oncology, Vol 29, No 4, Suppl 13 (August), 2002: pp 12-14
70. Rummel M.J., Kim S.Z., Chow K.U., Weidmann E., Hoelzer D., Mitrou P.S.: Bendamustine and Rituximab act synergistically in vitro and are effective in the treatment of indolent and mantle-cell lymphomas pretreated with purine analogs. Onkologie 2002; 25 (Sonderheft 4): abstr. 214

71. Schmidt P., Heck H.K., Preiss J.: Bendamustin/mitoxantrone in the treatment of advanced breast cancer. Eur J Can Vol 35, Suppl 4: 324, 1999.
72. Schnabel R., Jungst W., Gutsche W., Grimm H., Fritsch S.: Vergleichende Untersuchungen über die zytostatische Wirkung des neuen N-Lost-Derivates „IMET 3393“ und Endoxan an drei experimentellen Mäusetumoren (Ehrlich-Ascites-Carcinom, Sarkom 180, solid Leukämie LAJ I). Acta biol. Med. germ. 19 (1967) 543-558.
73. Schöffski P., Hagedorn T., Grünwald V., Paul H., Merkle K., Kowalski R., Ganzer A.: Repeated administration of short infusions of bendamustine: a phase I study in patients with advanced progressive solid tumours. J Cancer Res Clin Oncol 126: 41 – 47, 2000
74. Schöffski P., Seeland G., Engel H., Grünwald V., Paul H., Merkle K., Kowalski R., Ganzer A.: Weekly administration of bendamustine: A phase I study in patients with advanced progressive solid tumours. Ann Oncol 11: 729 – 734, 2000
75. Schrijvers D., Vermorken J.: Phase I Studies with Bendamustine: An Update. Seminars in Oncology, Vol 29, No 4, Suppl 13 (August), 2002: pp 15-18
76. Schwaenen C., Hecker T., Hübinger G., Wölfl M., Rittgen W., Bergmann L., Karakas T.: In vitro evaluation of bendamustine induced apoptosis in B-chronic lymphocytic leukemia. Leukemia (2002) 16, 2096-2105

77. Strumberg D., Harstrick A., Doll K., Hoffmann B., Seeber S.: Bendamustine hydrochloride activity against doxorubicin-resistant human breast carcinoma cell lines. *Anti-Cancer Drugs* 7: 415-421, 1996
78. Vermorken J.B., Dyck J., van den Brande J., Wilmes P., Jan B., Merkle K.: Phase I study of single dose bendamustine hydrochloride (Benda) given once every 3 weeks to patients (pts) with solid tumors. *Ann Oncol* 13(Suppl.5): page 23
79. Weide R., Heymanns J., Schneider A., Pandorf A. Köppler H: Bendamustine/Mitoxantrone/Rituximab (BMR): A new effective regimen for refractory or relapsed indolent lymphomas. *Onkologie* 2002; 25 (Sonderheft 4): abstr. 220
80. Weidmann E., Kim S.Z., Rost A., Schuppert H., Seipelt G., Hoelzer D., Mitrou P.S.: Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 13: 1285-1289, 2002
81. Werner W.: Cytostasan - eine Kurzdarstellung aus chemischer Sicht - Cytostasan - a short summary from a chemical viewpoint (Abschrift - unveröffentlicht).
Jena: 1989 (data on file)
82. Werner W.: Experimental characterization of cytostasan (bendamustine). *J Cancer Res Clin Oncol* 116 (1990), 647 Poster Abstr. A4. 124.02

8. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. D. Hoelzer für die Überlassung des Themas und die menschlich wie fachlich hervorragende Betreuung dieser Arbeit danken.

Ganz besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. med. M. Rummel für die engagierte wissenschaftliche Beratung.

Für die fachlich kompetente Unterstützung bedanke ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. R.A. Kudielka sowie bei Herrn Prof. Dr. med. K. Merkle, Firma ribosepharm GmbH, mit denen ich in vielen Diskussionen das Verständnis von Zusammenhängen ermöglicht bekommen habe.

Meinem Ehemann danke ich für seine aufgebrachte Geduld und seine menschliche Unterstützung.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Pieper
Geburtsname:	Jürgens
Vorname:	Angelika
Geburtsdatum:	30. Januar 1966
Geburtsort:	Hamburg
Wohnort:	81479 München Wolfratshauser Strasse 240 Tel. 089 / 330 190 33
Konfession:	katholisch
Familienstand:	verheiratet

Schulausbildung:

1972 - 1976	Grundschule: Rellingen-Krupunder und Hans-Clausen-Schule Pinneberg
1976 - 1985	Johannes-Brahms-Gymnasium Pinneberg (Abitur)

Universitätsausbildung:

1985 - 1992	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität zu Lübeck
10/1992 - 11/1993	Praktisches Jahr an der Ludwig-Maximilian Universität München

Beruflicher Werdegang:

12/1993 - 5/1995	Ärztin im Praktikum in der Abteilung Medizinische Klinik III, Hämatologie/Onkologie, Klinikum Grosshadern der Ludwig-Maximilians Universität, München, Prof. Dr. W. Wilmanns Abschluss: Approbation als Ärztin
9/1995 - 2/1996	Weiterbildung als Medical Manager bei Concept Weiterbildungs GmbH, München
2/1996 - 9/1998	Medical Manager Onkologie bei Rhône-Poulenc Rorer, Köln
10/1998-3/2003	Leiterin Produktmanagement bei ribosepharm GmbH, München
seit 4/2003	Leiterin Internationales Marketing Europa, Elan Pharma GmbH, München

Sonstige Erfahrungen:

Sprachen:	Englisch, Französisch, Italienisch
Publikationen:	HJ Kolb, MT van Lint, <u>A Juergens</u> et al. : New Malignancies in Patients Transplanted 10 Years Ago and in patients Surviving 5 Years. 21 st Annual Meeting of the EBMT, Switzerland March 19-23, 1995

München, 13. Januar 2004

10. Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann-Wolfgang Goethe Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

„Bendamustin, eine neue Substanz in der Therapie maligner Erkrankungen, insbesondere der Non-Hodgkin Lymphome“

im Zentrum der Inneren Medizin des Klinikums der Johann-Wolfgang Goethe Universität, Medizinische Klinik III, unter der Leitung von Prof. Dr. med. D. Hoelzer ohne sonstige Hilfsmittel selbst durchgeführt und bei der Abfassung keine anderen Hilfsmittel als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

München, den 13. Januar 2004